



Медицинский вестник Юга России  
Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV STATE MEDICAL UNIVERSITY | РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

# Научный журнал Медицинский вестник Юга России

Учредитель и издатель — ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Издается с 2010 г. Издание выходит ежеквартально

**Т. 14 № 2 2023**  
**(апрель — июнь)**

## Главный редактор

Д.м.н., проф. Шлык С. В. (Ростов-на-Дону, Россия)

## Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н. И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Набока Ю. Л. (Ростов-на-Дону, Россия)

## Члены редакционной коллегии:

Д.м.н., проф. Аль-Шукри С.Х. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н., доц. Андреева И.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., Беловолова Р.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Бельцевич Д.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Винников Д.В. (Алматы, Казахстан)

Д.м.н., проф. Горблянский Ю.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Гринева Е.Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.б.н., доц. Дженкова Е.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Дроботя Н.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Зотов П.Б. (Тюмень, Россия)

Д.м.н., доц. Карташев В.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Кира Е.Ф. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Коган М.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.б.н., проф. Кузьмина Л.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Латышева Т.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Лебеденко А.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Матвеев В.Б. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Миндлина А.Я. (Москва, Россия)

К.м.н. Носков А.К. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., доц. Пампура А.Н. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Петунина Н.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Прокопенко Л.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Пшеничная Н.Ю. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Румянцев С.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., Сиволап Ю.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Сизякина Л.П. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., доц. Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Терещенко С.Н. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Трошина Е.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов Н.В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

## Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.Л. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Караулов А.В. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Крупицкий Е.М. (Санкт-Петербург, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Мартынов А.И. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фадеев В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Фельдблюм И.В. (Пермь, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Metreveli D. (Tbilisi, Georgia).

MD, Prof. Ieva Ruža (Riga, Latvia)

## Технический редактор

Соколова А.В.

## Ответственный секретарь

Богданова Д.П.

## Адрес редакции и издателя:

344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Тел. +79286116608

Цена свободная.

Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса России».

Отпечатано: ИП Ютишев А.А.

344082, Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 45А,

тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет: 30.06.2023 Заказ № 376

Тираж 100.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77 — 76526 от 2 августа 2019 г.

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2022

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал рекомендован ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4 — Акушерство и гинекология, 3.1.17 — Психиатрия и наркология, 3.1.18 — Внутренние болезни, 3.1.19 — Эндокринология, 3.1.20 — Кардиология, 3.1.21 — Педиатрия, 3.1.22 — Инфекционные болезни, 3.1.24 — Неврология, 3.2.2 — Эпидемиология, 3.2.4 — Медицина труда, 3.2.7 Аллергология и иммунология. Все статьи публикуются бесплатно.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Scientific journal  
**Medical Herald of the South of Russia**

Founder, Publisher — Rostov State Medical University

The journal has been published since 2010. Publication Frequency: Quarterly

**Vol. 14 № 2 2023**  
**(April – June)**

**Editor-in-chief**

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Medicine), Professor — Rector of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Deputy Chief Editor:**

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia  
Yulia L. Naboka, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

**Editorial Office:**

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Al-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Andreeva I.I. (Rostov-on-Don, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beltsevich D.G. (Moscow, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Vinnikov D.V. (Almaty, KZ)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Grineva E.N. (St. Petersburg, Russia)  
Dr. Sci. (Bio.), Associated Prof. Dzhenskova E.A. (Rostov-on-Don, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Zotov P.B. (Tumen, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Kartashev V.V. (Rostov-on-Don, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kogan M.I. (Rostov-on-Don, Russia)  
Dr. Sci. (Biol.), Professor, Kuzmina L.P. (Moscow, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Latysheva T.V. (Moscow, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Lebedenko A.A. (Rostov-on-Don, Russia)  
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),  
Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Mindlina A.Y. (Moscow, Russia)  
Cand. Sci. (Medicine) Noskov A.K. (Rostov-on-Don, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Pampura A.N. (Moscow, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Prokopenko L.V. (Moscow, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Pshenichnaya N. Yu. (Moscow, Russia)  
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),  
Prof. Romyantsev S.A. (Moscow, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rymashevskiy A.N. (Rostov-on-Don, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Sivolap Yu P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Sizyakina L.P. (Rostov-on-Don, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Tereshenko S.N. (Moscow, Russia)  
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),  
Prof. Troshina E.A. (Moscow, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shatokhin Y.V. (Rostov-on-Don, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov N.V. (Moscow, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

**Consulting Editors:**

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ametov A.S. (Moscow, Russia)  
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Boytsov S.A. (Moscow, Russia)  
Academician of RAS, Prof. Briko N.I. (Moscow, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Karaulov A.V. (Moscow, Russia)  
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine),  
Prof. Kit O.I. (Rostov-on-Don, Russia)  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Krupitsky E.M. (St. Petersburg, Russia)  
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Loran O.B. (Moscow, Russia)  
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Martynov A.I. (Moscow, Russia)  
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine),  
Prof. Romyantsev A.G. (Moscow, Russia)  
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),  
Prof. Fadeev V.V. (Moscow, Russia)  
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),  
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Feldblum I.V. (Perm, Russia)  
MD, Prof. Metreveli D. (Tbilisi, Georgia).  
MD, Prof. Ieva Ruža (Riga, Latvia)

**Technical editor**

Anastasia V. Sokolova

**Executive Secretary**

Dina P. Bogdanova

---

**Postal address:**

29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia  
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru  
Tel. + 79286116608

---

Registration certificate ПИ № ФС 77 — 76526 from 2 august 2019. Issued by the Federal Supervision Agency for Information Technologies and Communication (Roscomnadzor)

*The journal is included in the list of periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation (VAK RF) for the publication of the main scientific results of thesis for the degree of Candidate and Doctor of Sciences*

# СОДЕРЖАНИЕ

## Акушерство и гинекология

- ▶ Ануфриева В.Г., Лебеденко Е.Ю., Волошин В.В., Гайда О.В.  
ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ (LSIL), АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСАМИ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА ..... 5
- ▶ Борщева А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А.  
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИССОКОДИНИРОВАННОЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАК ОДНОЙ ИЗ РАЗНОВИДНОСТЕЙ АНОМАЛИЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ МАТКИ В РОДАХ ..... 18
- ▶ Боташева Т.Л., Дериглазова О.И., Лебеденко Е.Ю., Железнякова Е.В., Заводнов О.П., Желтецкая В.Ю., Улькина А.А.  
РОЛЬ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АСИММЕТРИЙ И СОМНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ..... 26
- ▶ Кравцова Е.И., Лукошкина И.Н., Мирошниченко Л.Б., Никогда Ю.В., Кравцов И.И.  
РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА В АСПЕКТЕ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ ..... 36
- ▶ Фаткуллин И.Ф., Орлов Ю.В., Фаткуллин Ф.И.  
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ МИОМЕ МАТКИ ..... 44

## Психиатрия и наркология

- ▶ Бобык О.А.  
ПРОБЛЕМА ВЛИЯНИЯ СТРЕССА ВОЕННОГО ВРЕМЕНИ НА СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВАМИ ПСИХИКИ И ПОВЕДЕНИЯ ..... 52
- ▶ Самрханова И.И., Кадыров Р.Ф., Ефремов И.С., Абдрахманова А.Е., Асадуллин А.Р.  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ИНСОМНИИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ, РАБОТАЮЩИХ И НЕ РАБОТАЮЩИХ СРЕДНИМ МЕДИЦИНСКИМ ПЕРСОНАЛОМ ..... 56
- ▶ Толоконин А.О.  
МОДЕЛИ ПАТОГЕНЕЗА ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И КОНЦЕПЦИЯ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СЦЕНАРИЯ ..... 61

## Внутренние болезни

- ▶ Прокофьева Т.В., Башкина О.А., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Гриценко Е.Л.  
АСТРАХАНЬ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ПРИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ КОМОРБИДНОСТИ ..... 67

## Педиатрия

- ▶ Беседина Е.А., Бадьян А.С., Пискунова С.Г., Дудникова Э.В., Коваленко В.Н., Инкин А.М.  
МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ИЛИ КАВАСАКИ-ПОДОБНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19 ..... 76
- ▶ Кравченко Л.В., Лазарева К.И., Монат Л.И., Левкович М.А.  
СЛУЧАЙ СИНДРОМА PURA У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА (СИНДРОМ НАРУШЕНИЯ НЕРВНОГО РАЗВИТИЯ С НЕОНАТАЛЬНОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ГИПОТОНИЕЙ И ТРУДНОСТЯМИ ПРИ КОРМЛЕНИИ; NEDRINF(OMIM 616158)) ..... 84

## Инфекционные болезни

- ▶ Алимурзаева М.М., Джафарова А.М., Изудинова С.М., Халилов Р.А.  
ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТОВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID 19) НА НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КРОВИ ..... 90

## Неврология

- ▶ Яковленко Ю.Г., Фомин В.Л., Чертов Н.В., Чертов О.В.  
ХРОНИЧЕСКАЯ ТРАВМАТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ У СПОРТСМЕНОВ ..... 97

## Медицина труда

- ▶ Конторович Е.П., Березина З.И., Горблянский Ю.Ю., Понамарева О.П.  
НАРУШЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У РАБОТНИКОВ ..... 106

## Аллергология и иммунология

- ▶ Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитоновна М.В.  
ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ В-2 ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМ ИММУНИТЕТЕ К SARS-COV-2 ..... 116

# CONTENTS

## Obstetrics and gynecology

- ▶ Anufrieva V.G., Lebedenko E.Yu., Voloshin V.V., Gaida O.V.  
OBSTETRICS AND GYNECOOPTIMIZATION OF MANAGEMENT APPROACHES FOR PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA MILDLY (LSIL) ASSOCIATED WITH HIGH ONCOGENIC RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUSES. .... 5
- ▶ Borshcheva A.A., Pertseva G.M., Alekseeva N.A.  
RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF DISCOORDINATED GENERAL ACTIVITIES AS ONE OF THE VARIETY OF ANOMALIES OF UTERUS CONTRACTILITY DURING LABOR ..... 18
- ▶ Botasheva T.L., Deriglazova O.I., Lebedenko E.Yu., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P., Zheltetskaya V.Yu., Ulkina A.A.  
THE ROLE OF MORPHOFUNCTIONAL COMPLEXES AND SOMNOLOGICAL SIGNS OF THE PATHOGENESIS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN OVERWEIGHT WOMEN ..... 26
- ▶ Kravtsova E.I., Lukoshkina I.N., Nicogda Y.V., Miroshnichenko L.B., Kravtsov I.I.  
THE ROLE OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN THE ASPECT OF HABITUAL MISCARRIAGE IN PATIENTS WITH ADENOMYOSIS. .... 36
- ▶ Fatkullin I.F., Orlov Y.V., Fatkullin F.I.  
MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF PREGNANCY IN UTERINE MYOMA ..... 44

## Psychiatry and narcology

- ▶ Bobyk O.A.  
THE PROBLEM OF THE INFLUENCE OF WARTIME STRESS ON THE CONDITION OF PATIENTS WITH MENTAL AND BEHAVIORAL DISORDERS ..... 52
- ▶ Samrkhanova I.I., Kadyrov R.F., Efremov I.S., Abdrakhmanova A.E., Asadullin A.R.  
COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MENTAL HEALTH AND INSOMNIA OF MEDICAL STUDENTS, WORKING AND NON-WORKING AS NURSES. .... 56
- ▶ Tolokonin A.O.  
MODELS OF PATHOGENESIS OF PSYCHOSOMATIC DISORDERS AND THE CONCEPT OF PSYCHOSOMATIC SCENARIO ..... 61

## Internal diseases

- ▶ Prokofyeva T.V., Bashkina O.A., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Gritsenko E.L.  
CLINICAL AND BIOCHEMICAL PHENOTYPES IN CARDIORESPIRATORY COMORBIDITY. .... 67

## Pediatrics

- ▶ Besedina E.A., Badyan A.S., Piskunova S.G., Dudnikova E.V., Kovalenko V.N., Inkin A.M.  
MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME (MIS) OR KAWASAKI-LIKE SYNDROME ASSOCIATED WITH COVID-19. .... 76
- ▶ Kravchenko L.V., Lazareva K.I., Monat L.I., Levkovich M.A.  
A CASE OF PURA SYNDROME IN A NEWBORN CHILD (NEURODEVELOPMENTAL DISORDER SYNDROME WITH NEONATAL RESPIRATORY FAILURE, HYPOTENSION AND FEEDING DIFFICULTIES; NEDRIHF(OMIM 616158)) ..... 84

## Infectious diseases

- ▶ Alimurzaeva M.M., Izudinova S.M., Dzhafarova A.M., Khalilov R.A.  
AGE ASPECTS OF THE EFFECTS OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID 19) ON CERTAIN BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS ..... 90

## Neurology

- ▶ Yakovlenko Y.G., Fomin V.L., Chertov N.V., Chertov O.V.  
CHRONIC TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY IN ATHLETES ..... 97

## Occupational medicine

- ▶ Kontorovich E.P., Berezina Z.I., Gorblyansky Yu.Yu., Ponamareva O.P.  
MENTAL HEALTH DISORDERS IN WORKERS. .... 106

## Allergology and Immunology

- ▶ Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V.  
FEATURES OF THE FUNCTIONING OF B-2 LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY IN POST-VACCINATION IMMUNITY TO SARS-COV-2. .... 116

Клинический случай  
УДК: 618.146-007.57  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-5-17>

## Оптимизация подходов к ведению пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени (LSIL), ассоциированной с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска

В.Г. Ануфриева, Е.Ю. Лебеденко, В.В. Волошин, О.В. Гайда

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Виталия Геннадьевна Ануфриева, [vitaliya@list.ru](mailto:vitaliya@list.ru)

**Аннотация.** Цель: усовершенствовать тактику ведения слабовыраженной дисплазии шейки матки путём коррекции сывороточного уровня фолиевой кислоты как эпигенетического фактора риска прогрессии заболевания. **Материалы и методы:** в исследование включены 90 пациенток с различными исходами динамического наблюдения LSIL, ассоциированного с одним из типов ВПЧ ВКР (16, 18, 33). I группа — 43 пациентки с регрессом заболевания; II группа — 30 пациенток с персистенцией ВПЧ-инфекции и III группа — 17 больных с прогрессией LSIL. Эффективность дифференцированного подхода к ведению пациенток исследуемых групп оценивали по результатам цитологии цервикальных мазков и иммуноцитохимической реакции, уровню вирусной нагрузки, результатам кольпоскопического исследования, динамике сывороточного уровня фолиевой кислоты. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics 28.0.1.1, STATISTICA 13.5.0.17 и пакета MedCalc 20.027. **Результаты:** установлена прогностическая значимость ряда анамнестических параметров и дефицита сывороточных фолатов, совокупность которых можно использовать в качестве предикторов прогрессии исхода заболевания; разработана компьютерная программа для расчёта индивидуального риска прогрессии заболевания (ИРП), что облегчает использование разработанного способа расчета прогрессии в клинической практике. **Выводы:** предлагаемый способ с высокой долей достоверности и информативности позволяет прогнозировать прогрессию LSIL, не нарушая алгоритма актуальных клинических рекомендаций, своевременно формировать среди пациенток группу высокого риска развития более тяжёлой формы заболевания (HSIL) и индивидуально определять дальнейшую лечебную тактику.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, CIN, LSIL.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Ануфриева В.Г., Лебеденко Е.Ю., Волошин В.В., Гайда О.В. Оптимизация подходов к ведению пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени (LSIL), ассоциированной с вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(2):5-17. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-5-17

## Optimization of management approaches for patients with cervical intraepithelial neoplasia mildly (LSIL) associated with high oncogenic risk human papillomaviruses

V.G. Anufrieva, E.Yu. Lebedenko, V.V. Voloshin, O.V. Gaida

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Vitaliya G. Anufrieva, [vitaliya@list.ru](mailto:vitaliya@list.ru)

**Abstract. Objective:** To improve the management of mild cervical dysplasia by correcting serum folic acid as an epigenetic risk factor for disease progression. **Materials and methods:** 90 patients with different outcomes of dynamic follow-up of LSIL associated with one type of HPV VCR were included in the study (16, 18, 33). Group I — 43 patients with regression of the disease; Group II — 30 patients with persistence of HPV infection and group III — 17 patients with LSIL progression. The effectiveness of the differentiated approach to the management of patients in the study groups was assessed based on the results of cytology of cervical smears and immunocytochemical reaction, the level of viral load, the results of colposcopic examination, and the dynamics of serum folic acid levels. Statistical processing of the results was performed using IBM SPSS Statistics 28.0.1.1, STATISTICA 13.5.0.17 and MedCalc 20.027. **Results:** the prognostic significance of a number of anamnestic parameters and

serum folate deficiency, the totality of which can be used as predictors of disease outcome progression, has been established; a computer program has been developed to calculate the individual risk of disease progression (IRD), which facilitates the use of the developed method for calculating progression in clinical practice. **Conclusions:** The proposed method with a high degree of reliability and informativeness allows predicting the progression of LSIL without violating the algorithm of current clinical recommendations, timely forming among patients a high-risk group for the development of a more severe form of the disease (HSIL) and individually determining further treatment tactics.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, CIN, LSIL.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Anufrieva V.G., Lebedenko E.Yu., Voloshin V.V., Gaida O.V. Optimization of management approaches for patients with cervical intraepithelial neoplasia mildly (LSIL) associated with high oncogenic risk human papillomaviruses. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):5-17. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-5-17

## Введение

Инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) на сегодняшний день является доказанным, наиболее значимым фактором риска цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и неотъемлемым компонентом её прогрессирования в инвазивный плоскоклеточный рак. При высоком уровне частоты заражения вирусом папилломы человека в течение жизни (80%) около 83% инфекций — преходящие, развитие интраэпителиальной неоплазии будет зарегистрировано только у 5–10% инфицированных женщин, а рак шейки матки (РШМ) разовьётся менее, чем у 1%.

В настоящее время исход CIN (особенно цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки легкой степени (LSIL)) трудно предсказать, в связи с чем зачастую неоправданное применение активной хирургической тактики цервикальных интраэпителиальных поражений, способных самостоятельно регрессировать, приводит к ряду неблагоприятных последствий для репродуктивного здоровья. Бесплодие, невынашивание беременности, преждевременные роды, недостаточность шейки матки и кесарево сечение при последующих беременностях определяют непрерывающийся поиск эпигенетических факторов, которые могут служить прогностическими маркерами риска прогрессирования CIN.

Метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в положении С5 цитозинового основания в составе CpG-динуклеотидов — доказанный основной эпигенетический механизм, нарушения которого регистрируются уже на ранних стадиях канцерогенеза и являются важным этапом в прогрессии неоплазии. Имея эпигенетическую природу, эти нарушения запускают изменения в экспрессии генов, но, не затрагивая нуклеотидной последовательности ДНК и не приводя к структурным изменениям генома, потенциально обратимы [1,2].

Известно, что персистенция ВПЧ ВКР и прогрессия CIN от легкой до тяжелой степени, развитие РШМ зависят от метилирования ДНК самого вируса. Полноценный процесс метилирования ДНК ВПЧ ВКР после внедрения в клетку цервикального эпителия определяет ряд важнейших протективных эффектов, таких как ингибирование синтеза онкобелков E<sub>6</sub> и E<sub>7</sub>, что способствует подавлению процессов клеточной пролиферации, поддержку апоптоза малигнизированных клеток, повышение синтеза интерферона, поддержку защитных регуляторных механизмов репарации ДНК и стабилизацию генома в конечном итоге [3].

Гипометилирование мобильных ДНК в геноме человека запускает активацию транскрипции, что доказано при изучении эпигенетики ряда многих злокачественных новообразований. Нарушение метилирования ДНК в клетках в результате снижения количества метильных групп коррелирует со степенью злокачественности опухоли и является одним из наиболее ранних событий в многоступенчатом процессе канцерогенеза в молочной железе, шейке матки, яичниках, головном мозге [3–6].

В современной акушерской профессиональной и научно-популярной литературе широко освещена высокая эффективность фолиевой кислоты и витаминно-минеральных комплексов, содержащих витамин B<sub>9</sub>, в первичной профилактике дефектов нервной трубки плода при их применении в периконцепционном периоде [7–9].

Среди исследований последних лет научный и практический интерес представляют данные о наличии взаимосвязи между сывороточным уровнем фолиевой кислоты и различными онкологическими заболеваниями [10–14].

Связь между недостаточностью фолатов и риском развития рака различных локализаций продемонстрировали результаты метаанализа, опубликованного в 2015 г. [15]. Имеются сведения, что дефицит фолатов в сочетании с полиморфизмом метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) ассоциируется с большей частотой колоректального рака [16] и рака молочной железы [17].

Несмотря на доказанную взаимосвязь нарушений процесса метилирования ДНК с канцерогенезом, его причины и конкретные механизмы являются предметом дальнейших исследований и дискуссий. В частности, широко обсуждается вопрос о новых подходах к лечению злокачественных новообразований путём деметилирования генов-супрессоров опухолевого роста с последующей их реактивацией [18].

Вопрос о возможности снижения риска прогрессии с LSIL ассоциированных с ВПЧ ВКР путём коррекции сывороточного уровня фолиевой кислоты остается малоизученным.

В проводимое нами исследование включены 90 пациенток с различными исходами динамического наблюдения LSIL, ассоциированного с одним из типов ВПЧ ВКР (16, 18, 33). I группа — 43 пациентки с регрессом заболевания (нормализация результатов цервикального мазка (NILM) на фоне элиминации ВПЧ ВКР или снижения уровня вирусной нагрузки до клинически-малозначимого (менее 10<sup>3</sup> геномных эквивалентов ВПЧ ВКР), нормализацией

Таблица / Table 1

Частота встречаемости нарушений уровня фолиевой кислоты у пациенток исследуемых групп, (%)  
*Incidence of folic acid disorders in patients in the study groups, (%)*

Сывороточный уровень витамина В <sub>9</sub> (нг/мл) / Serum folic acid levels (ng/ml)	Клинические группы / Clinical groups			χ <sup>2</sup>	P
	I группа / group I (n= 43)	II группа / group II (n= 30)	III группа / group III (n= 17)		
	abc (%) [95%ДИ]	abc (%) [95%ДИ]	abc (%) [95%ДИ]		
Норма / Normal (≥6)	38 (88,4) [62,4-98,2]	3 (10,0) [6,5-18,3]	1 (5,9) [1,2-10,3]	40,960 0,003 32,950	<b>pI-II&lt;0,001</b> pII-III=0,954 <b>pI-III&lt;0,001</b>
Недостаточность / Insufficiency (3,1-5,9)	4 (9,3) [0,8-11,4]	24 (80,0) [68,2-95,3]	4 (23,5) [12,4-29,7]	34,425 12,119 1,080	<b>pI-II&lt;0,001</b> <b>pII-III&lt;0,001</b> pI-III=0,299
Дефицит / Deficiency (<3,0)	1 (2,3) [0]	3 (10,0) [1,8-18,4]	12 (70,6) [67,1-87,3]	29,549 15,649 29,549	<b>pI-II&lt;0,001</b> <b>pII-III&lt;0,001</b> <b>pI-III&lt;0,001</b>

визуального состояния шейки матки по данным кольпо-скопического исследования (табл. 1).

II группа представлена 30 пациентками с персистенцией ВПЧ-инфекции, у которых по прошествии 6 месяцев наблюдения сохранялись изменения цитологии цервикального эпителия в пределах LSIL, отмечался прежний уровень вирусной нагрузки (p=0,571, χ<sup>2</sup>=1,122), отсутствовали статистически значимые изменения в количестве баллов МКИР (табл. 2).

III группу составили 17 больных с прогрессией LSIL, характеризовавшейся цитологическими изменениями цервикального эпителия до HSIL, положительным тестом двойного окрашивания коэкспрессии p16ink4a/Ki-67 по результатам иммуноцитохимического исследования, статистически значимым ростом вирусной нагрузки (p<0,001, χ<sup>2</sup>=39,192), увеличением количества баллов МКИР (p<0,01, χ<sup>2</sup>=52,41) (табл. 4).

Предыдущими исследованиями, проведенными на кафедре акушерства и гинекологии №3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России установлена прогностическая значимость ряда анамнестических параметров и дефицита сывороточного уровня фолиевой кислоты, совокупность которых можно использовать в качестве предикторов прогрессии исхода заболевания [19]. Полученные результаты положены в основу разработки способа прогноза прогрессии LSIL (Патент РФ №2766719 опубликован 15.03.2022) [20].

Для удобства применения разработанного способа в клинической практике разработана компьютерная программа, позволяющая автоматически рассчитывать числовое значение индекса риска прогрессии (ИРП). При величине ИРП <1 риск перехода LSIL в более тяжёлую форму заболевания «низкий» возможно дальнейшее наблюдение в соответствии с клиническими рекомендациями. При значении ИРП >1 риск прогрессии расценивают как «высокий», а дальнейшее динамическое наблюдение, регламентированное клиническими рекомендациями

[21], необходимо дополнить верификацией этиологии фолатного дефицита и его коррекцией.

Все пациентки с сывороточными концентрациями фолиевой кислоты, выходящими за пределы референсных значений (табл. 1), были консультированы профильными специалистами для уточнения генеза недостаточного уровня витамина В<sub>9</sub> (алиментарный дефицит, мутации в генах, кодирующих ферменты цикла фолиевой кислоты), а также выбора основного направления фармакотерапии. В результате обследования пациенток не диагностировано клинических и лабораторных маркеров фолатдефицитной анемии, а основной причиной дефицита фолиевой кислоты был выявлен алиментарный фактор.

40 из 43 пациенток I группы (81,6%) с регрессом заболевания был рекомендован «рутинный» цервикальный скрининг в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями (ВПЧ-тестирование в сочетании с цитологическим исследованием цервикального образца (co-test) каждые три года). 3 из 43 (18,4%) пациенткам I группы с недостаточностью витамина В<sub>9</sub> рекомендовали профилактическую дозу фолиевой кислоты (400 мкг/сут.) с помощью перорального приёма комплексного препарата, содержащего в своем составе комбинацию фолиевой кислоты (200 мкг) и активной формы синтетической фолиевой кислоты 5-МТГФ (L-метилфолат) (200 мкг) по 1 таблетке в сутки в течение трёх месяцев. Выбор данного препарата был определён его возможностями осуществлять дотацию фолатов без учёта генетических полиморфизмов ферментов фолатного цикла. В связи с тем, что абсорбция метафолина может осуществляться без участия различных ферментативных систем кишечной трубки, восполнение необходимого уровня фолиевой кислоты и реализация важнейших обменных функции данного микронутриента (репликация ДНК и метилирование) могут быть осуществлены и у пациенток к дефектом фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) [22].

Таблица / Table 2

Динамика цитологических, иммунобиологических, иммуноцитохимических, кольпоскопических и лабораторных параметров в ходе наблюдения за пациентками с персистенцией заболевания (II группа)  
*Dynamics of cytological, immunobiological, immunocytochemical, colposcopic and laboratory parameters during observation of patients with disease persistence (group II)*

Параметры / Parameters	II группа / Group II (n=30)						$\chi^2$ ; p
	Абс. / abs.	%	Абс. / abs.	%	Абс. / abs.	%	
	До лечения / Before treatment		6 месяцев / 6 months		12 месяцев / 12 months		
Цитологическое исследование цервикального мазка / Cervical cytology							
NILM	0	0	19	63,3	28	93,3	$\chi^2_{0-6}=24,955$ ; p<0,001 $\chi^2_{6-12}=6,285$ ; p=0,013 $\chi^2_{0-12}=0,517$ ; p=0,473
ASC-US	0	0	5	16,7	0	0	$\chi^2_{0-6}=3,491$ ; p=0,062 $\chi^2_{6-12}=3,491$ ; p=0,062
LSIL	30	100,0	6	20,0	2	6,7	$\chi^2_{0-6}=36,736$ ; p<0,001 $\chi^2_{6-12}=1,298$ ; p=0,255 $\chi^2_{0-12}=48,817$ ; p<0,001
Уровень вирусной нагрузки ВПЧ ВКР / Viral load of oncogenic HPV							
Отсутствие ВПЧ ВКР / HPV negative	0	0	0	0	28	93,3	$\chi^2_{0-12}=0,185$ ; p=0,667
<10 <sup>3</sup> ГЭ ВПЧ ВКР / HPV	4	13,3	26	80,0	0	0	$\chi^2_{0-6}=48,817$ ; p<0,001 $\chi^2_{6-12}=35,424$ ; p<0,001 $\chi^2_{0-12}=0,185$ ; p=0,667
10 <sup>3-5</sup> ГЭ ВПЧ ВКР / HPV	19	63,3	3	10,0	2	6,7	$\chi^2_{0-6}=31,822$ ; p<0,001 $\chi^2_{6-12}=0,268$ ; p=0,605 $\chi^2_{0-12}=13,983$ ; p<0,001
ка >10 <sup>5</sup> ГЭ ВПЧ ВКР / HPV	7	23,3	1	10,0	0	0	$\chi^2_{0-6}=1,080$ ; p=0,299 $\chi^2_{6-12}=0,0001$ ; p=1,000 $\chi^2_{0-12}=5,822$ ; p=0,016
ИЦХ исследование реакции на коэкспрессию p16ink 4a/Ki-67/ Immunocy to chemical study of expression p16ink 4a/Ki-67							
p16ink4a/Ki-67 (+)	0	0	1	3,3	0	0	$\chi^2_{0-6}=0,0001$ ; p=1,000 $\chi^2_{6-12}=0,0001$ ; p=1,000
p16ink4a/Ki-67 (-)	30	100,0	29	96,7	0	0	$\chi^2_{0-6}=0,0001$ ; p=1,000 $\chi^2_{6-12}=0,0001$ ; p=1,000
Кольпоскопическое исследование (индекс R.Reid) / Colposcopic index R.Reid							
0-2 балла / scores	28	93,3	29	93,3	28	93,3	$\chi^2_{6-12}=0,0001$ ; p=1,000
3-5 баллов / scores	2	6,7	1	3,3	2	6,7	$\chi^2_{6-12}=0,0001$ ; p=1,000
Сывороточный уровень фолиевой кислоты / Serum folic acid levels							
Норма / Normal B <sub>9</sub> (≥6,0 нг/мл)	3	10,0	26	87,7	28	93,3	$\chi^2_{0-6}=32,303$ ; p<0,001 $\chi^2_{6-12}=1,185$ ; p=0,667 $\chi^2_{0-12}=38,443$ ; p<0,001
Недостаточность / Insufficiency (3,1-5,9 нг/мл)	24	80,0	4	13,3	2	6,7	$\chi^2_{0-6}=24,174$ ; p<0,001 $\chi^2_{6-12}=0,185$ ; p=0,667 $\chi^2_{0-12}=29,932$ ; p<0,001
Дефицит / Deficiency B <sub>9</sub> (<3,1 нг/мл)	3	10,0	0	0	0	0	$\chi^2_{0-6}=1,104$ ; p=0,237 $\chi^2_{0-12}=1,404$ ; p=0,237

Для пациенток II группы (с персистенцией ВПЧ ВКР) выжидательная тактика была дополнена коррекцией фолатного статуса в зависимости от наличия и выраженности нарушений сывороточного уровня витамина В<sub>9</sub>, 3 из 30 больных (10,0%) (с дефицитом данного микронутриента) профильными специалистами была назначена фолатная терапия (пероральный прием препаратов фолиевой кислоты 1000 мкг/сут.). 24 из 30 пациенткам (80,0%) данной группы рекомендован профилактический приём комплексного препарата, содержащего в своем составе комбинацию фолиевой кислоты (200 мкг) и активной формы синтетической фолиевой кислоты 5-МТГФ (L-метилфолат) (200 мкг) по 1 таблетке в сутки в течение трёх месяцев. У 3 из 30 женщин данной группы (10,0%) нарушений сывороточного уровня фолиевой кислоты не выявлено.

Пациенткам III группы с прогрессией заболевания в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями была выполнена прицельная биопсия шейки матки с последующей морфологической верификацией биоптата. Всем 17 больным с верифицированным CIN II в биоптате выполнена петлевая электрохирургическая эксцизия шейки матки с последующим гистологическим исследованием иссечённого цервикального конуса. По полученным результатам совпадение гистологического заключения (CINII) с результатами прицельной биопсии отмечено у 15 из 17 пациенток (88,2%). У двух из 17 (11,8%) больных отмечено несовпадение диагнозов: в одном случае обнаружена более высокая степень поражения, выявлена *carcinoma in situ* (CIS), пациентка направлена в специализированное учреждение для дальнейшего наблюдения, в другом — менее выраженное поражение (CINI).

Активная тактика в III группе пациенток сопровождалась медикаментозной коррекцией сывороточных концентраций фолиевой кислоты. 15 из 16 больных (93,7%) с дефицитом витамина В<sub>9</sub> получали фолатную терапию (пероральный приём препаратов фолиевой кислоты 1000 мкг в сутки) с контролем её сывороточного уровня в динамике лечения. Одна из 16 пациенток (6,3%) с недостаточностью витамина В<sub>9</sub> принимала комплексный препарат, содержащий в своем составе комбинацию фолиевой кислоты (200 мкг) и активной формы синтетической фолиевой кислоты 5-МТГФ (L-метилфолат) (200 мкг) по 1 таблетке в сутки в течение трёх месяцев. Послеоперационное медикаментозное лечение больным III группы заключалось в локальной интравагинальной терапии препаратом, обладающим мультитаргетной противоопухолевой активностью в отношении цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений ассоциированных с ВПЧ, содержащим 3,3'-дииндолилметан по 1 влагалитному суппозиторию (100 мг) два раза в сутки в течение трёх месяцев.

Эффективность дифференцированного подхода к ведению пациенток исследуемых групп оценивали по результатам цитологии цервикальных мазков и иммуноцитохимической реакции коэкспрессии p16ink4a/Ki-67, уровню вирусной нагрузки, результатам кольпоскопического исследования, динамике сывороточного уровня фолиевой кислоты.

Определение сывороточного уровня концентрации фолиевой кислоты проводили методом

хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, Architect i2000(Abbott) с использованием набора реагентов ADVIA Centaur FOL производства Siemens Healthcare Diagnostics (Германия). Результаты концентрации витамина В<sub>9</sub> интерпретировали в соответствии с референсными значениями — 3,1–20,5 нг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с использованием программ IBM SPSS Statistics 28.0.1.1 (разработчик — IBM Corporation), STATISTICA 13.5.0.17 (разработчик — StatSoft.Inc) и пакет MedCalc 20.027.

Во II группе через 6 месяцев статистически значимо снизилась общая доля пациенток с LSIL (со 100,0% до 20,0%;  $\chi^2=36,736$ ,  $p<0,001$ ). По итогам 12 месяцев наблюдения данные изменения цервикального эпителия сохранялись только у двух пациенток (6,7%;  $\chi^2_{0-12}=48,817$ ,  $p<0,001$ ). Прогрессия цервикального интраэпителиального поражения до HSIL не выявлена ни у одной больной. Достоверно значимо возросла частота нормальных цервикальных мазков (NILM) ( $\chi^2=24,955$ ,  $p<0,001$ ), снизилась доля пациенток с клинически значимой ( $>10^5$  геномных эквивалентов ВПЧ ВКР) и малозначимой вирусной нагрузкой ( $10^{3-5}$  геномных эквивалентов) (соответственно  $\chi^2_{0-12}=5,822$ ,  $p=0,001$  и  $\chi^2_{0-12}=24,955$ ,  $p<0,001$ ).

Оценка результатов кольпоскопического исследования в динамике ведения не обнаружила статистически значимого прироста баллов, соответствующих средней степени поражения ( $\chi^2_{0-12}=0,0001$ ,  $p=1,000$ ). Таковые сохранялись только у двух (6,7%) больных. У 28 (93,3%) женщин спустя 12 месяцев регистрировалась кольпоскопическая норма или минимальная степень повреждения эпителия (0–2 балла) (табл. 3).

Регресс LSIL у пациенток II группы (по данным цитологического, молекулярно-биологического, кольпоскопического исследований) также сопровождался статистически значимой положительной динамикой сывороточных концентраций фолиевой кислоты (табл. 2).

Так, доля женщин с физиологическим уровнем витамина В<sub>9</sub> в сыворотке крови возросла с 10,0% до 93,3% ( $\chi^2_{0-12}=38,443$ ,  $p<0,001$ ), с «недостаточностью» — снизилась с 80,0% до 6,7% ( $\chi^2_{0-12}=29,932$ ,  $p<0,001$ ). «Недостаточность» сывороточного уровня витамина В<sub>9</sub>, которая выявлена у 2/30 пациенток данной группы (6,7%) отмечалась на фоне персистенции заболевания: сохранялись цитологические изменения цервикального мазка в пределах LSIL, клинически малозначимый уровень вирусной нагрузки ( $10^{3-5}$  геномных эквивалентов ВПЧ ВКР), «средняя» степень поражения цервикального эпителия, по данным кольпоскопического исследования (МКИР), составлял 4 балла, отмечалась положительная реакция коэкспрессии p16ink4a/Ki-67 (у 1 из 30 больных (3,3%). Данной пациентке выполнена прицельная биопсия шейки матки с последующей морфологической верификацией биоптата, которая выявила CINI. Продолжено динамическое наблюдение в рамках клинических рекомендаций.

В III группе пациенток через 3 месяца после активной хирургической тактики статистически значимо возросла доля цитологических результатов NILM ( $\chi^2=28,235$ ,  $p<0,001$ ). У 1/16 женщин (6,25%) цитологические

Таблица / Table 3

**Сравнительный анализ показателя модифицированного кольпоскопического индекса Р. Рейда (МКИР)  
 у пациенток исследуемых групп в динамике наблюдения (баллы)  
 Comparative analysis of the modified R. Reid colposcopic index (ICID) in patients in the study groups over time (scores)**

Баллы / Scores	Клинические группы / Clinical groups						$\chi^2$ ; p
	I группа / group I (n= 43)		II группа / group II (n= 30)		III группа / group III (n= 17)		
	Фон / Initially	6 мес. / 6 months	Фон / Initially	6 мес. / 6 months	Фон / Initially	6 мес. / 6 months	
	Абс. / abs. (%)		Абс. / abs. (%)		Абс. / abs. (%)		
0-21	40 (93,0)	43 (100,0)	28 (93,3)	26 (86,7)	15 (88,2)	0	$\chi^2_{I(Ф-6мес.)}=3,108$ ; p=0,078 $\chi^2_{II(Ф-мес.)}=0,185$ ; p=0,667 $\chi^2_{III(Ф-6мес.)}=23,382$ ; p<0,001
3-52	3 (7,0)	0	2 (4,7)	4 (13,3)	2 (11,8)	1 (5,9)	$\chi^2_{I(Ф-6мес.)}=1,382$ ; p=0,240 $\chi^2_{II(Ф-мес.)}=0,185$ ; p=0,667 $\chi^2_{III(Ф-6мес.)}=0,001$ ; p=1,000
6-83	0	0	0	0	0	16 (94,1)	$\chi^2_{III(Ф-6мес.)}=26,563$ ; p<0,001

**Примечание:** Градация по модифицированному кольпоскопическому индексу R.Reid: <sup>1</sup>минимальное повреждение эпителия; <sup>2</sup>средняя степень поражения; <sup>3</sup>высокая степень поражения. Градация степени поражения по клинико-кольпоскопическому индексу: <sup>4</sup>незначительные поражения; <sup>5</sup>CIN I–II; <sup>6</sup>поражение высокой степени.

**Note:** Gradation according to the modified colposcopic index R. Reid: <sup>1</sup>minimal epithelial damage; <sup>2</sup>mean degree of damage; <sup>3</sup>high degree of damage. Gradation of the degree of damage according to the clinical-colposcopic index: <sup>4</sup>significant lesions; <sup>5</sup>CIN I–II; <sup>6</sup>high degree lesion.

изменения цервикального эпителия соответствовали ASC-US (табл. 4). По итогам 12 месяцев наблюдения отсутствие изменений цервикального эпителия отмечали у всех пациенток 16/16 (100,0%).

В динамике наблюдения от 3 до 12 месяцев статистически достоверно снизилась клинически значимая вирусная нагрузка ВПЧ ВКР ( $\chi^2_{0-12}=28,235$ , p<0,001). Иммуноцитохимическое исследование коэкспрессии p16ink4a/Ki-67 не выявило положительной реакции ни у одной пациентки, что имело достоверно значимые различия по сравнению с результатами по данному параметру до хирургического лечения ( $\chi^2_{0-12}=21,460$ , p<0,001) (табл. 4).

Результаты кольпоскопического исследования спустя 12 месяцев регистрировали достоверно значимые изменения: минимальная степень повреждения эпителия (0–2 балла) выявлена у всех (100,0%) пациенток данной группы ( $\chi^2_{0-12}=28,235$ , p<0,001).

После активной хирургической тактики в отношении HSIL и коррекции фолатного статуса положительная динамика цитологических, иммунобиологических, иммуноцитохимических и кольпоскопических параметров сопровождалась нормализацией сывороточных концентраций витамина В<sub>9</sub>, которые достигли уровня нормативных значений к концу третьего месяца у 43,8% больных ( $\chi^2=6,583$ , p=0,011), а по итогам 12 месяцев — у 81,3% ( $\chi^2=18,656$ , p<0,001) (табл. 4).

Дальнейшее наблюдение за больными III группы осуществлялось согласно клиническим рекомендациям:

проведение цитологического исследования микропрепарата шейки матки и молекулярно-биологического исследования отделяемого из цервикального канала на ВПЧ ВКР для раннего выявления рецидива [21].

Проверка статистических гипотез и апробация разработанного способа прогнозирования прогрессии LSIL была проведена у 43 пациенток I группы (с регрессом заболевания) и у 17 больных III группы (с прогрессией LSIL). Из 43 женщин I группы, у которых по результатам проведенного исследования отмечен регресс заболевания, значения ИПП LSIL < 1 (среднее значение — 0,81±0,02), характеризовало «низкий» риск прогрессии у 38-ми пациенток (88,4%) («истинно-отрицательный» результат). У 5 пациенток данной группы (11,6%) значения ИПП LSIL оказались >1, что соответствовало «высокому» риску прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии («ложно-положительный» результат).

В III группе пациенток (с реализацией LSIL в более тяжёлую форму цервикальной дисплазии) средние цифровые значения ИПП LSIL, соответствующие «высокому» риску (>1), составили 1,53±0,29 у 16 из 17 пациенток (88,2%), («истинно-положительные» результаты). У двух из 17 больных III группы (11,8%) с подтверждённым прогрессом LSIL были выявлены «ложно-отрицательные» результаты, поскольку значения ИПП LSIL оказались <1 (0,941 и 0,821).

Возможности разработанного способа прогнозирования прогрессии LSIL демонстрируют ниже представленные клинические наблюдения

Таблица / Table 4

Динамика цитологических, иммунобиологических, иммуноцитохимических, кольпоскопических и лабораторных параметров после хирургического лечения HSIL у пациенток с прогрессией заболевания (III группа)  
*Dynamics of cytological, immunobiological, immunocytochemical, colposcopic, and laboratory parameters after HSIL surgery in patients with disease progression (group III)*

Параметры / Parameters	III группа / Group III (n=16)*						$\chi^2$ ; p
	Абс. / abs.	%	Абс. / abs.	%	Абс. / abs.	%	
	До хир. лечения / Prior to surgery		3 месяца / 3 months		12 месяцев / 12 months		
Цитологическое исследование цервикального мазка / Cervical cytology							
NILM	0	0	15	93,7	16	100,0	$\chi^2_{0-3}=28,235$ ; $p<0,001$ $\chi^2_{3-12}=0,0001$ ; $p=1,000$
ASC-US	0	0	1	6,3	0	0	$\chi^2_{0-3}=0,0001$ ; $p=1,000$ $\chi^2_{3-12}=0,0001$ ; $p=1,000$
LSIL	1	6,3	0	0	0	0	$\chi^2_{0-3}=0,0001$ ; $p=1,000$ $\chi^2_{3-12}=0,0001$ ; $p=1,000$
HSIL	15	93,7	0	0	0	0	$\chi^2_{0-3}=28,235$ ; $p<0,001$
Уровень вирусной нагрузки ВПЧ ВКР / Viral load of oncogenic HPV							
<10 <sup>3</sup> ГЭ ВПЧ ВКР / HPV	0	0	2	12,5	0	0	$\chi^2_{0-3}=0,533$ ; $p=0,466$ $\chi^2_{3-12}=35,424$ ; $p<0,001$ $\chi^2_{0-12}=0,185$ ; $p=0,667$
10 <sup>3-5</sup> ГЭ ВПЧ ВКР / HPV	1	6,3	0	0	0	0	$\chi^2_{0-3}=0,0001$ ; $p=1,000$
ка >10 <sup>5</sup> ГЭ ВПЧ ВКР / HPV	15	93,7	0	0	0	0	$\chi^2_{0-3}=28,235$ ; $p<0,001$
ИЦХ исследование реакции на коэкспрессию p16ink 4α/Ki-67/ Immunocytochemical study of expression p16ink 4α/Ki-67							
p16ink4α/Ki-67 (+)	14	87,5	0	0	0	0	$\chi^2_{0-3}=21,460$ ; $p<0,001$
p16ink4α/Ki-67 (-)	2	12,5	0	0	0	0	$\chi^2_{0-3}=0,533$ ; $p=0,466$ $\chi^2_{0-12}=0,0001$ ; $p=1,000$
Кольпоскопическое исследование (индекс R.Reid) / Colposcopic index R.Reid							
0-2 балла / scores	0	0	15	93,7	16	100,0	$\chi^2_{0-3}=28,235$ ; $p<0,001$ $\chi^2_{3-12}=0,0001$ ; $p=1,000$
3-5 баллов / scores	1	6,3	1	6,3	0	0	$\chi^2_{0-3}=0,0001$ ; $p=1,000$
6-8 баллов / scores	15	93,7	0	0	0	0	$\chi^2_{0-3}=28,235$ ; $p<0,001$ $\chi^2_{0-12}=0,0001$ ; $p=1,000$
Сывороточный уровень фолиевой кислоты/ Serum folic acid levels							
Норма / Normal B <sub>9</sub> (≥6,0 нг/мл)	0	0	7	43,8	13	81,3	$\chi^2_{0-3}=6,583$ ; $p=0,011$ $\chi^2_{3-12}=3,333$ ; $p=0,068$ $\chi^2_{0-12}=18,656$ ; $p<0,001$
Недостаточность / Insufficiency (3,1-5,9 нг/мл)	1	6,3	6	37,5	3	18,7	$\chi^2_{0-3}=2,926$ ; $p=0,088$ $\chi^2_{3-12}=0,618$ ; $p=0,432$ $\chi^2_{0-12}=0,286$ ; $p=0,593$
Дефицит / Deficiency B <sub>9</sub> (<3,1 нг/мл)	15	93,7	3	18,7	0	0	$\chi^2_{0-3}=15,365$ ; $p<0,001$ $\chi^2_{3-12}=1,471$ ; $p=0,226$ $\chi^2_{0-12}=24,596$ ; $p<0,001$

Примечание: \* — количество пациенток III группы с гистологически верифицированным CIN II  
Note: \* — patients in group III with histologically verified CIN II.

### Клиническое наблюдение 1

У пациентки Д-евой, 1990 г. р., цитологическое исследование цервикального мазка выявило LSIL (Рис.1), ВПЧ-тестирование с генотипированием обнаружило инфицированность ВПЧ 16 типом в клинически значимой концентрации (5,67 lg).

При расширенной кольпоскопии обнаружено наличие аномальных картин I степени (рис. 2).

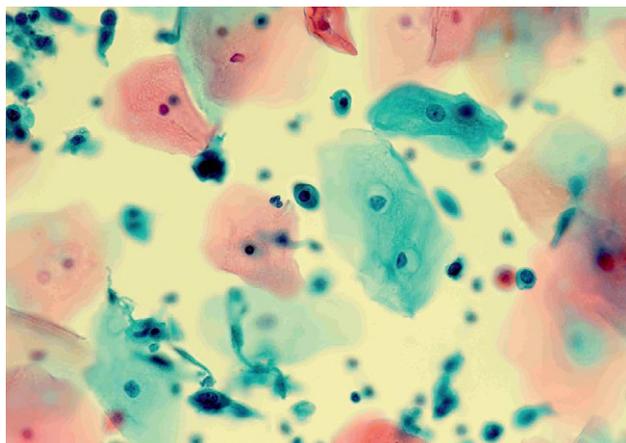


Рисунок 1. Пациентка Д-ева, 1990 г. р. Жидкостная цитология, окраска по Папаниколау,  $\times 400$ . LSIL, признаки HPV. Клетки промежуточных и парабазального слоёв, метапластические со слабым дискариозом. Койлоцитоз в клетке промежуточного слоя. Паракератоз в клетках поверхностного слоя

Figure 1. Patient D-eva, born in 1990. Liquid cytology, color according to Pap,  $\times 400$ . LSIL, HPV features. Cells of the intermediate and parabasal layers, metaplastic with mild discariosis. Coilocytosis in the gap layer cell. Parakeratosis in surface layer cells



**Примечание:** а) бледный ацетобелый участок, окантовывающий стык перехода плоского эпителия в цилиндрический. Открытые протоки цервикальных желёз с ободками ороговения (фото после воздействия 3%-ной уксусной кислотой).

**Note:** a) pale acetowhite area edging the junction of the transition of the flat epithelium into a cylindrical one. Open ducts of cervical glands with corneal rims (photo after exposure to 3% acetic acid).

Рисунок 2. Пациентка Д-ева, 1990 г. р. Аномальная кольпоскопическая картина I степени  
Figure 2. Patient D-eva, born in 1990. Abnormal colposcopic picture of the 1st degree

У пациентки сывороточная концентрация фолиевой кислоты составила 3,0 нг/мл. В анамнезе пациентка перенесла хламидийную инфекцию. Половой дебют в 18 лет. Пациентка замужем, имеет постоянного полового партнера. Данные анамнестические факторы внесены в окно компьютерной программы. Значения ИРП составили 1,074, что соответствовало «высокому» риску прогрессии LSIL (рис. 3).

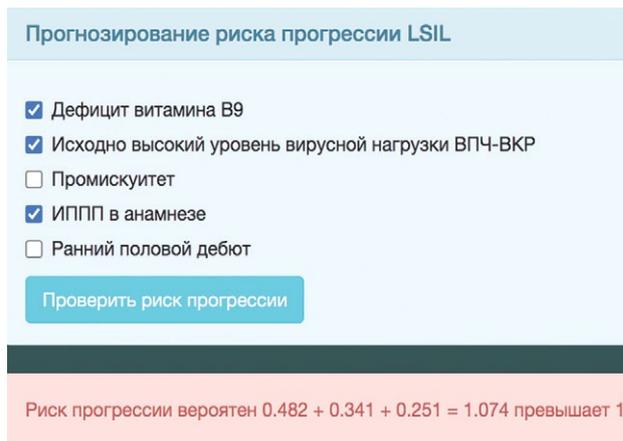


Рисунок 3. Окно файла компьютерной программы автоматического расчёта индекса риска прогрессии LSIL у пациентки Д-евой. Значение ИРП  $> 1$ , «высокий» риск

Figure 3. Computer program window for automatic calculation of risk index of LSIL progression in patient D-eva. IRD value  $> 1$ , risk "high"



б) проба Шиллера положительная: нанесение 1%-ного водного раствора Люголя не окрасило очаг поражения, а также ободки открытых протоков цервикальных желёз.

b) Schiller's test is positive: application of 1% water solution of Lugol did not color the lesion, as well as the rims of the open ducts of the cervical glands.

Пациентка консультирована профильными специалистами, даны рекомендации по коррекции фолатного статуса. Пациентка лечение не провела, через 6 месяцев на приём не явилась. Повторное исследование через 12 месяцев выявило прогрессию заболевания: по результатам цитологического исследования обнаружено поражение высокой степени (HSIL) (рис. 4).

ВПЧ-тестирование с генотипированием выявило дальнейший рост вирусной нагрузки ВПЧ 16 типом в

клинически значимой концентрации (6,41 lg). При расширенной кольпоскопии обнаружено наличие аномальных картин II степени (рис. 5). Сывороточный уровень витамина B<sub>9</sub> оставался без выраженной положительной динамики (3,7 нг/мл). Иммуноцитохимическое исследование выявило положительную реакцию на коэкспрессию p16ink 4a/Ki-67 в ядрах клеток эпителия с дискариозом (рис. 6).

Результаты гистологического исследования биоптата шейки матки выявили CIN II, края лоскута негативны (рис. 7).

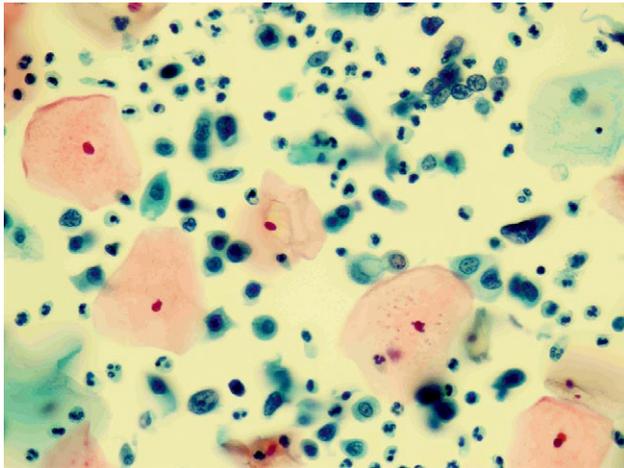


Рисунок 4. Пациентка Д-ева, 1990 г. р. (через 12 мес). Жидкостная цитология, окраска по Папаниколау,  $\times 400$ . HSIL. Выраженный дискариоз клеток плоского эпителия промежуточного парабазального и базального слоев  
*Figure 4. Patient D-eva, born in 1990 (after 12 months). Liquid cytology, Pap coloration,  $\times 400$ . HSIL. Pronounced discariosis of flat epithelium cells of the intermediate parabasal and basal layers*

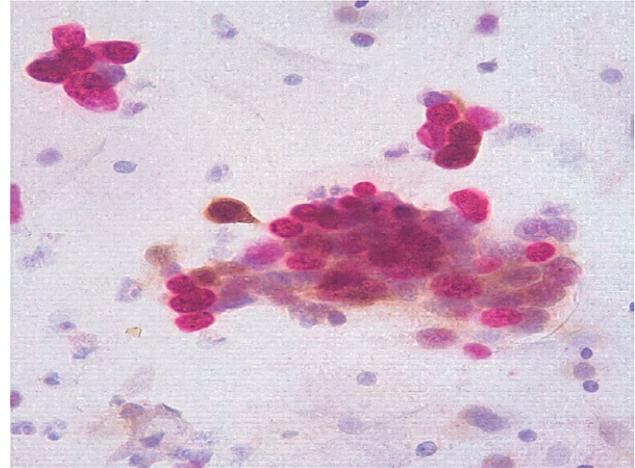
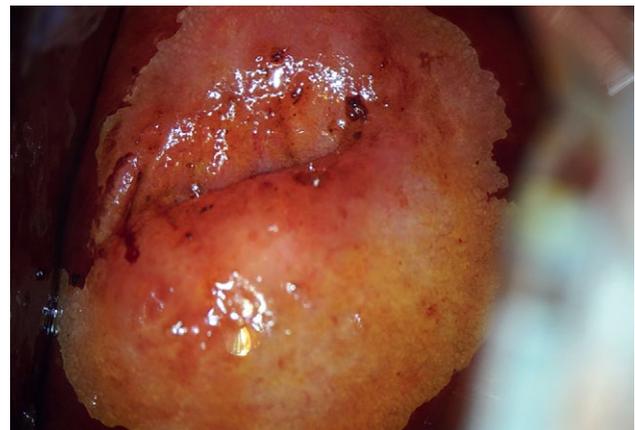


Рисунок 6. Пациентка Д-ева, 1990 г. р. Иммуноцитохимическое исследование,  $\times 400$ . HSIL. Коэкспрессия p16ink 4a/Ki-67 в ядрах клеток эпителия с дискариозом. Коричневое окрашивание — p16ink 4a, красное — Ki-67  
*Figure 6. Patient D-eva, born in 1990. Immunocytochemical study,  $\times 400$ . HSIL. Co-expression of p16ink 4a/Ki-67 in the nuclei of epithelial cells with discariosis. Brown color — p16ink 4a, red — Ki-67*



**Примечание:** а) крупный ацетобелый участок с волокнисто-зубчатыми краями, сочетанием нежной и грубой мозаики после нанесения 3,0%-ного раствора уксусной кислоты.

**Note:** a) large acetowhite area with fibrous-toothed edges, combination of delicate and coarse mosaic after application of 3.0% acetic acid solution.



б) проба Шиллера положительная: нанесение 1%-ного водного раствора Люголя не окрасило очаг поражения.  
*b) the Schiller test is positive: application of 1% Lugol aqueous solution did not paint the lesion.*

Рисунок 5. Пациентка Д-ева, 1990 г. р. (через 12 мес. наблюдения). Аномальная кольпоскопическая картина II степени  
*Figure 5. Patient D-eva, born in 1990 (after 12 months of observation). Grade II abnormal colposcopic pattern*

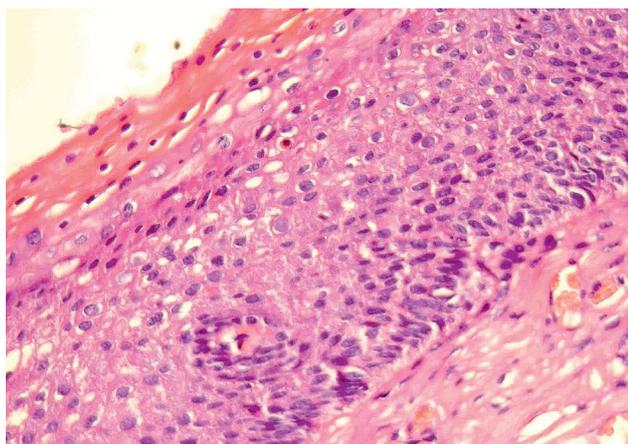


Рисунок 7. Пациентка Д-ева, 1990 г. р. Биоптат шейки матки, окраска гематоксилином-эозином,  $\times 200$ . CIN II (HSIL), хронический цервицит, HPV-инфекция. Пролиферирующие базалоидные клетки с дискариозом занимают 2/3 эпителиального пласта. Дискератоз и койлоцитоз в клетках поверхностных и промежуточных слоёв. Субэпителиальный ангиоматоз и слабо выраженная лимфоцитарная инфильтрация  
*Figure 7. Patient D-eva, born in 1990. Cervical biopsy, hematoxylin-eosin staining,  $\times 200$ . CIN II (HSIL), chronic cervicitis, HPV-infection. Proliferating basaloid cells with discariosis occupy 2/3 of the epithelial stratum. Dyskeratosis and coilocytosis in surface and intermediate layer cells. Subepithelial angiomatosis and mild lymphocytic infiltration*

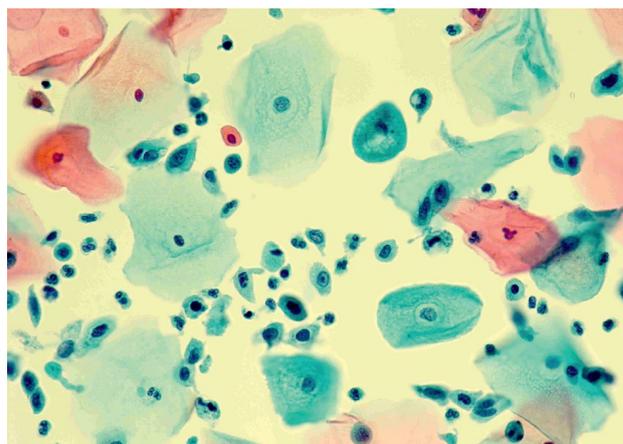
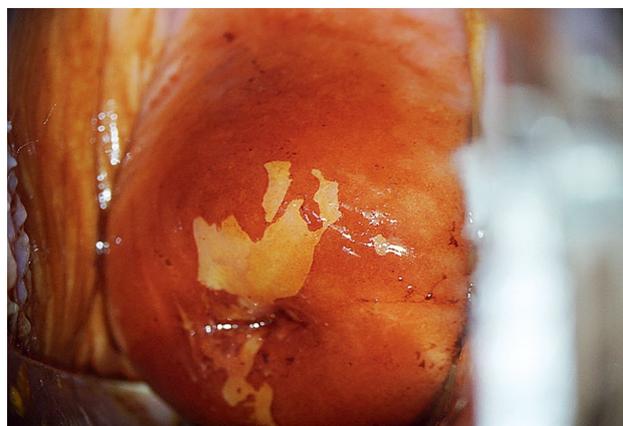


Рисунок 8. Пациентка Б-ева, 1994 г. р. Жидкостная цитология, окраска по Папаниколау,  $\times 400$ . LSIL, признаки HPV. Клетки промежуточных и парабазального слоёв, метапластические со слабым дискариозом. Койлоцитоз в клетке промежуточного слоя. Паракератоз в клетках поверхностного слоя  
*Figure 8. Patient B-eva, born in 1994. Liquid cytology, color according to Pap,  $\times 400$ . LSIL, HPV-features. Cells of the intermediate and parabasal layers, metaplastic with mild discariosis. Coilocytosis in the gap layer cell. Parakeratosis in surface layer cells*



**Примечание:** а) нежный ацетобелый эпителий в зоне трансформации I типа после нанесения 3,0%-ного раствора уксусной кислоты.

*Note: a) delicate acetowhite epithelium in type I transformation zone after application of 3.0% acetic acid solution.*



б) проба Шиллера положительная: нанесение 1%-ного водного раствора Люголя не окрасило очаг поражения.

*b) Schiller test positive: application of 1% Lugol aqueous solution did not paint the lesion.*

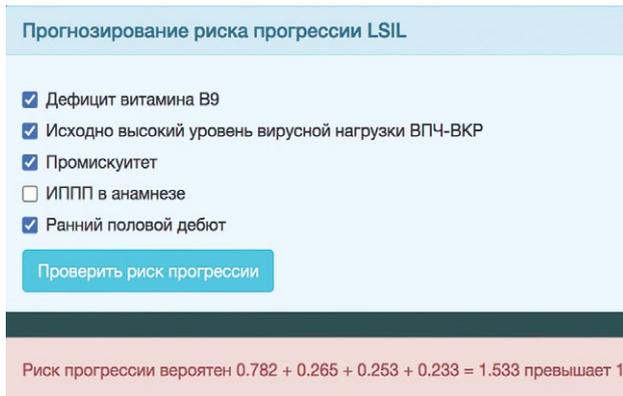
Рисунок 9. Пациентка Б-ева, 1994 г. р. Аномальная кольпоскопическая картина I степени  
*Figure 9. Patient B-eva, born in 1994. Abnormal colposcopic picture of the 1st degree*

С данной пациенткой проведена активная лечебная тактика (комплексная терапия): конизация шейки матки (подтвердившая CINII) + локальная интравагинальная терапия препаратом, обладающим мультитаргетной противоопухолевой активностью в отношении цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений ассоциированных с ВПЧ, содержащим 3,3'-дииндоллилметан по 1 влагалитшному суппозиторию (100 мг) два

раза в сутки в течение трёх месяцев. Коррекция фолатного статуса. Наблюдение в соответствии с клиническими рекомендациями у пациенток с CINII.

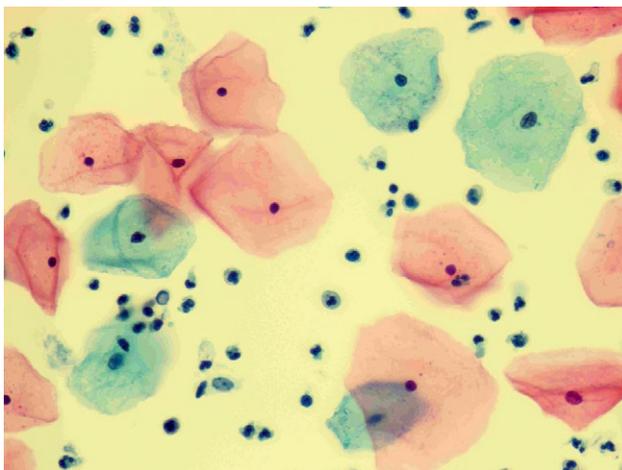
#### Клиническое наблюдение 2

У пациентки Б-евой, 1994 г. р., выявлено LSIL на фоне инфицирования 16 типом ВПЧ в концентрации 4,31 Ig (рис. 8).



**Рисунок 10.** Окно файла компьютерной программы автоматического расчёта индекса риска прогрессии LSIL у пациентки Б-евой. Значение ИРП >1, «высокий» риск

*Figure 10. Computer program window for automatic calculation of LSIL progression risk index in patient B-eva. IRD value > 1, risk "high"*



**Рисунок 11.** Пациентка Б-ева, 1994 г. р. (через 6 месяцев наблюдения). Жидкостная цитология, окраска по Папаниколау,  $\times 400$ . NILM. Поверхностные и промежуточные клетки многослойного плоского неороговевшего эпителия, цилиндрические эндоцервикальные клетки расположенные поодиночке и группой, лейкоциты

*Figure 11. Patient B-eva, born in 1994 (after 6 months of follow-up). Liquid cytology, Pap coloration,  $\times 400$ . NILM. Surface and intermediate cells of a multilayer flat non-threshold epithelium, cylindrical endocervical cells located singly and in a group, white blood cells.*



**Примечание:** а) оригинальный плоский эпителий бледно-розового цвета, гладкая-блестящая поверхность.

**Note:** a) original flat epithelium pale pink, smooth-shiny surface.

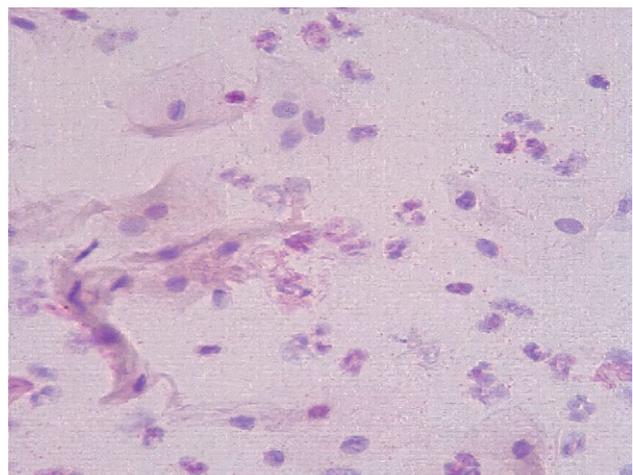


б) проба Шиллера отрицательная. Равномерное окрашивание эктоцервикса 1%-ным водным раствором Люголя.

b) Schiller's test is negative. Uniform ectocervix staining with 1% Lugol aqueous solution.

**Рисунок 12.** Нормальная кольпоскопическая картина у пациентки Б-евой, 1994 г. р., через 6 месяцев наблюдения

*Figure 12. Normal colposcopic pattern in patient B-eva, born in 1994 after 6 months of follow-up*



**Рисунок 13.** Пациентка Б-ева, 1994 г. р. Иммуноцитохимическое исследование,  $\times 400$ . NILM. Отсутствие коэкспрессии p16ink 4a/Ki-67 в ядрах клеток эпителия

*Figure 13. Patient B-eva, born in 1994. Immunocytochemical study,  $\times 400$ . NILM. No co-expression of p16ink 4a/Ki-67 in epithelial cell nuclei*

При расширенной кольпоскопии обнаружены аномальные кольпоскопические изменения I степени (рис. 9). Из анамнеза: половой дебют в 14 лет, ИППП не болела, не замужем, постоянного полового партнера нет.

Сывороточный уровень фолиевой кислоты у данной пациентки составлял 2,6 нг/мл, рекомендовано консультирование профильными специалистами для верификации причины дефицита фолатного статуса и его коррекции.

Выявленные факторы внесены в окно компьютерной программы. Значения ИРП составили 1,533, что соответствовало «высокому» риску прогрессии LSIL (рис. 10)

Спустя 6 месяцев, согласно клиническим рекомендациям, выполнен перечень регламентированных исследований. При повторном консультировании оценена динамика лабораторных и инструментальных методов диагностики шейки матки (цитологическое исследование мазка с эктоцервикса, молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на ВПЧ с проведением генотипирования и определением вирусной нагрузки, расширенная кольпоскопия, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови). На фоне повышения концентраций витамина B<sub>9</sub> (до 16,1 нг/мл) отмечена нормализация результатов цервикального мазка (рис. 11) и

кольпоскопической картины (рис. 12). Результаты генотипирования ВПЧ ВКР показали снижение уровня вирусной нагрузки 16-го типа ВПЧ до клинически малозначимого (10<sup>2</sup> геномных эквивалентов ВПЧ ВКР).

Проведённое иммуноцитохимическое исследование не выявило положительной реакции коэкспрессии p16ink4a/Ki-67 (рис. 13). Рекомендован рутинный цервикальный скрининг в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

#### Выводы

Таким образом, полученные результаты позволили оптимизировать подходы к ведению пациенток с LSIL, ассоциированными с ВПЧ ВКР. Предлагаемый способ с высокой долей достоверности и информативности позволяет прогнозировать прогрессию цервикального плоскоклеточного интраэпителиального поражения низкой степени (LSIL), ассоциированного с ВПЧ и, не нарушая алгоритма актуальных клинических рекомендаций, своевременно формировать среди данных пациенток группу «высокого» риска развития более тяжёлой формы заболевания, индивидуально определять дальнейшую лечебную тактику, обоснованно предпринимать инвазивные лечебно-диагностические вмешательства на шейке матки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Matsuyama M, Soraas A, Yu S, Kim K, Stavrou EX, et al. Analysis of epigenetic aging in vivo and in vitro: Factors controlling the speed and direction. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(17):1543-1551. <https://doi.org/10.1177/1535370220947015>
2. Zhang L, Tan W, Yang H, Zhang S, Dai Y. Detection of Host Cell Gene/HPV DNA Methylation Markers: A Promising Triage Approach for Cervical Cancer. *Front Oncol*. 2022;12:831949. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.831949>
3. Абрамов П.М., Катаргин А.Н., Федорова М.Д., Киселева Н.П., Павлова Л.С., Винокурова С.В. Роль метилирования регуляторного района вируса папиллом человека типа 16 в экспрессии вирусных онкогенов E6 и E7 в первичных опухолях шейки матки. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(4):110-116.
4. Abramov P.M., Katargin A.N., Fedorova M.D., Kisseljova N.P., Pavlova L.S., Vinokurova S.V. The role of HPV16 regulatory region methylation in viral oncogenes E6 and E7 expression in primary cervical cancer lesions. *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(4):110-116. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-4-110-116>
5. Lyko F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation. *Nat Rev Genet*. 2018;19(2):81-92. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.80>
6. Mandaviya PR, Joehanes R, Brody J, Castillo-Fernandez JE, Dekkers KF, et al. Association of dietary folate and vitamin B-12 intake with genome-wide DNA methylation in blood: a large-scale epigenome-wide association analysis in 5841 individuals. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(2):437-450. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz031>
7. Di Domenico M, Giovane G, Kouidhi S, Iorio R, Romano M, et al. HPV epigenetic mechanisms related to Oropharyngeal and Cervix cancers. *Cancer Biol Ther*. 2018;19(10):850-857. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1310349>
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Лиманова О.А. О новых тенденциях в нутрициальной поддержке беременности. *Акушерство и гинекология*. 2018;1:21-28.
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Limanova O.A. New trends in nutritional support for pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2018;(1):21-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.21-28>
10. Карева Е.Н., Зорина Л.А., Судницына М.В. Тетрагидрофолат: роль в прегравидарной подготовке и ведении беременности. *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение*. 2019;7(2):59-63.
11. Kareva E.N., Zorina L.A., Sudnitsyna M.V. Tetrahydrofolate: role in preconceptional supplementation and prenatal care. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]*. 2019;7(2):59-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-12007>
12. Кузнецова И.В. Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений. *Медицинский алфавит*. 2019;1(1):53-58.
13. Kuznetsova I.V. Role of preconception endothelial dysfunction in development of obstetric complications. *Medical alphabet*. 2019;1(1):53-58. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-53-58](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58)
14. Pieroth R, Paver S, Day S, Lammersfeld C. Folate and Its Impact on Cancer Risk. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(3):70-84. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0237-y>
15. Sanderson SM, Gao X, Dai Z, Locasale JW. Methionine metabolism in health and cancer: a nexus of diet and precision medicine. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(11):625-637. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0187-8>
16. Folic Acid. Available online: <https://www.breastcancer.org/managing-life/diet-nutrition/dietary-supplements/known/folic-acid> (accessed on 7 September 2022)
17. Franco CN, Seabrook LJ, Nguyen ST, Leonard JT, Albrecht LV. Simplifying the B Complex: How Vitamins B6 and B9 Modulate One Carbon Metabolism in Cancer and Beyond. *Metabolites*. 2022;12(10):961. <https://doi.org/10.3390/metabo12100961>

14. Shulpekova Y, Nechaev V, Kardasheva S, Sedova A, Kurbatova A, et al. The Concept of Folic Acid in Health and Disease. *Molecules*. 2021;26(12):3731. <https://doi.org/10.3390/molecules26123731>
15. Zhang D, Wen X, Wu W, Guo Y, Cui W. Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving 35,758 individuals. *PLoS One*. 2015;10(5):e0123423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123423>
16. Panprathip P, Petmitr S, Tungtrongchitr R, Kaewkungwal J, Kwanbunjan K. Low folate status, and MTHFR 677C > T and MTR 2756A > G polymorphisms associated with colorectal cancer risk in Thais: a case-control study. *Nutr Res*. 2019;72:80-91. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.10.008>
17. Sun Y, Fowke JH, Liang X, Mozhui K, Sen S, et al. Changes in Dietary Intake of Methionine, Folate/Folic Acid and Vitamin B12 and Survival in Postmenopausal Women with Breast Cancer: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2022;14(22):4747. <https://doi.org/10.3390/nu14224747>
18. Liu MC, Oxnard GR, Klein EA, Swanton C, Seiden MV; CCGA Consortium. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA. *Ann Oncol*. 2020;31(6):745-759. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.011>
19. Ануфриева В.Г., Лебедеко Е. Ю., Гайда О.В., Михельсон А.А., Карнушин Т.Е., Евсеев П.А. Управляемые факторы риска прогрессии ВПЧ-ассоциированных цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(2):34-43. Anufrieva V.G., Lebedenko E.Yu., Gaida O.V., Mikhelson A.A., Karnushin T.E., Evseev P.A. Manageable risk factors for progression of HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):34-43. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-34-43>
20. Патент № 2766719, Российская Федерация, МПК А61В 10/00 (2006.01). Способ прогнозирования прогрессии цервикального плоскоклеточного интраэпителиального поражения низкой степени на фоне папилломавирусной инфекции. В.Г. Ануфриева, Е.Ю. Лебедеко, О.В. Гайда. Заявка № 2021127672, 20.09.2021; Опубли. 15.03.2022., Бюллетень № 8. Patent No. 2766719, Russian Federation, IPC A61V 10/00 (2006.01). Method for prediction of progression of cervical squamous intraepithelial lesion of low degree against background of papillomavirus infection. V.G. Anufrieva, E.Yu. Lebedenko, O.V. Gaida. Application No. 2021127672, 20.09.2021; Opubl. 15.03.2022., Bulletin No. 8.
21. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», 2020 Clinical Guidelines "Cervical Intraepithelial Neoplasia, Erosion and Ectropion of the Cervix," 2020. (In Russ.).
22. Камилова И.К., Миклин О.П., Гудзь О.В., Зинченко А.А. Коррекция фолатного статуса - проблемы и перспективы в Российской Федерации. *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение*. 2019;7(3):120-129. Kamilova I.K., Miklin O.P., Gudz O.V., Zinchenko A.A. Correction of folate status - problems and prospects in the Russian Federation. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]*. 2019;7(3):120-129. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13018>

#### Информация об авторах

**Ануфриева Виталия Геннадьевна**, врач акушер-гинеколог, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; E-mail: vitaliya@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8347-3222>

**Лебедеко Елизавета Юрьевна**, д.м.н, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; E-mail: lebedenko08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>

**Волошин Владимир Викторович**, доцент кафедры патологической анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; E-mail: voloshinvv2006@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8632-082X>

**Гайда Оксана Владимировна**, доцент кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; E-mail: gajdaoksana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6966-1793>

#### Вклад авторов

Авторы внесли равнозначный вклад в создание рукописи.

#### Information about the authors

**Vitaliya G. Anufrieva**, obstetrician-gynecologist, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; E-mail: vitaliya@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8347-3222>

**Elizaveta Yu. Lebedenko**, Dr.Sci. (Med.), associate professor, head of the Department of Pathological Anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; E-mail: vitaliya@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8347-3222>

**Vladimir V. Voloshin**, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; E-mail: voloshinvv2006@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8632-082X>

**Oksana V. Gaida**, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; E-mail: gajdaoksana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6966-1793>

#### Authors' contribution

The contribution of the authors in writing the work is equivalent.

Поступила в редакцию / Received: 27.02.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 01.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 07.04.2023

Оригинальная статья

УДК: 618.16-002

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-18-25>

## Факторы риска развития дискоординированной родовой деятельности как одной из разновидностей аномалий сократительной способности матки в родах

А.А. Борщева, Г.М. Перцева, Н.А. Алексеева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Борщева Алла Александровна, [Aborsheva@rostov.ru](mailto:Aborsheva@rostov.ru)

**Аннотация.** Цель: выявить факторы риска возникновения дискоординированной родовой деятельности (ДРД) и провести их сравнительный анализ у перво- и повторнородящих женщин. **Материалы и методы:** проведён анализ течения беременности и исхода родов у 175 женщин с ДРД. Проанализированы случаи ДРД за пять лет. Всем женщинам были проведены общеклинические исследования, ультразвуковая диагностика (УЗИ), доплерометрия (ДПМ), кардиотокография (КТГ). **Результаты:** факторами риска развития ДРД могут быть функциональные нарушения вегетативной нервной системы, морфологические изменения в шейке матки, перенесённые воспалительные заболевания женских половых органов (ВЗЖПО), а также сочетание указанных видов патологии. Значимых различий в количестве беременных, страдающих НЦД, имеющих ВЗЖПО, перенёсших осложнения в течение беременности, а также в количестве пациенток с дородовым и ранним отхождением околоплодных вод в двух группах не выявлено. Значимые различия имеются в количестве женщин, имеющих морфологические изменения в шейке матки: их значимо больше во второй группе. У женщин второй группы значимо чаще родоразрешение проведено путём кесарева сечения. **Заключение:** для снижения ДРД в родах в процессе предгравидарной подготовки необходимо выделить группы риска, куда войдут планирующие беременность пациентки с ВСД, морфологическими изменениями в шейке матки, ВЗЖПО. Этим женщинам следует рекомендовать коррекцию имеющейся генитальной патологии. При наступлении беременности пациенткам с ВСД необходимо рекомендовать пройти психопрофилактическую подготовку к родам. Данные мероприятия, на наш взгляд, помогут уменьшить процент ДРД, и тем самым снизить общий процент родоразрешения путем кесарева сечения.

**Ключевые слова:** роды, дискоординированная родовая деятельность, схватки, плод.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Борщева А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А. Факторы риска развития дискоординированной родовой деятельности как одной из разновидностей аномалий сократительной способности матки в родах. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(2):18-25. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-18-25

## Risk factors for the development of disorganized general activities as one of the variety of anomalies of uterus contractility during labor

A.A. Borshcheva, G.M. Pertseva, N.A. Alekseeva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Alla A. Borshcheva, [Aborsheva@rostov.ru](mailto:Aborsheva@rostov.ru)

**Abstract. Objective:** to identify risk factors for the occurrence of disorganized labor activity (DRD) and to conduct a comparative analysis of them in first- and repeat-bearing women. **Materials and methods:** the analysis of the course of pregnancy and the outcome of childbirth in 175 women with DRD was carried out. The cases of DRD over five years have been analyzed. All women underwent general clinical studies, ultrasound diagnostics (ultrasound), dopplerometry (DPM), cardiotocography (CTG). **Results:** functional disorders of the autonomic nervous system, morphological changes in the cervix, transferred FGM, as well as a combination of these types of pathology can be predictors of the development of DDD. There were no significant differences in the number of pregnant women suffering from NCD, having FGM, who suffered complications during pregnancy, as well as in the number of patients with prenatal and early discharge of amniotic fluid in the two groups. There are significant differences in the number of women with morphological changes in the cervix, they are significantly more in the second group. In women of the second group, significantly more often than in the first, delivery was performed by caesarean section. **Conclusions:** to reduce DRD in childbirth, in the process of pre-pregnancy preparation, it is necessary to identify risk groups, which will include pregnancy-planning patients with VSD, morphological changes in the cervix, VZHPO. These women should be recommended correction of the existing genital pathology. At the onset of pregnancy, patients with VSD should be recommended to undergo

psychoprophylactic preparation for childbirth. These measures, in our opinion, will help to reduce the percentage of DRD, and reduce the overall percentage of delivery by caesarean section.

**Keywords:** childbirth, disordinated labor activity, contractions, fetus.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Borshcheva A.A., Pertseva G.M., Alekseeva N.A. Risk factors for the development of disordinated general activities as one of the variety of anomalies of uterus contractility during labor. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):18-25. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-18-25

### Введение

Роды — это сложный, физиологический, многозвеньевой процесс, который возникает и завершается в результате взаимосвязи многих систем организма. Считают, что для развития родовой деятельности необходимо наличие родовой доминанты, где ведущая роль принадлежит центральной нервной системе.

Не вызывает сомнения, что для благоприятного течения родов необходима полноценная сократительная способность матки. Однако в структуре возможных осложнений в родах аномалии родовой деятельности занимают одно из ведущих мест (от 40 до 50%) [1–4]. Существуют различные варианты аномалий родовой деятельности [1, 2], а именно слабые, мало эффективные, чрезмерные и дискоординированные схватки. На наш взгляд, особый интерес представляет такая аномалия сократительной способности матки, как дискоординированная родовая деятельность (ДРД). Ряд авторов отмечает, что за последние годы имеется тенденция к увеличению данной патологии в родах [3, 5, 6, 7].

К развитию патологической родовой деятельности приводит много негативных факторов. Для дискоординированной родовой деятельности характерно неадекватное повышение базального тонуса матки, в результате чего нарушаются ритм, частота, амплитуда каждой схватки. По мнению ряда авторов, [2, 4, 6, 7], одной из причин развития дискоординированной родовой деятельности является нарушение функционального равновесия между тонусом матки и действием симпатической и парасимпатической нервных систем, что создает предпосылки для возникновения в матке нескольких очагов возбуждения. При этом происходит нарушение синхронизации отдельных участков матки. Факторы, которые могут спровоцировать дискоординированную родовую деятельность, многообразны [8, 9, 10, 11]. К ним следует отнести отягощенный анамнез, а именно бесплодие, неблагоприятное течение предыдущих родов, воспалительные процессы в женских половых органах. Помимо этого, на сократительную способность матки влияют различные пороки развития самой матки: седловидная матка, двурогая матка, нарушение её иннервации. Кроме того, любые нарушения функции фетоплацентральной системы, а также гестозы, несвоевременное отхождение околоплодных вод, неправильное положение плода, узкий таз могут спровоцировать дискоординацию родовых сил [10, 11]. По мнению некоторых авторов [4, 5, 8], наличие экстрагенитальной патологии, а именно вегетативных нарушений, занимает определенное место в развитии нарушения сокращений матки.

По клиническому течению различают три степени тяжести дискоординированной родовой деятельности [12]. Для первой степени тяжести ДРД (это дистония

шейки матки) характерно преобладание сокращения верхних отделов матки над сокращением нижнего сегмента. Раскрытие шейки матки происходит медленно, шейка матки во время схваток уплотняется. При второй степени тяжести ДРД (сегментарная дистония шейки матки) нарушается нейрогенная и миогенная регуляция сокращения матки, преобладает спазм не только в области внутреннего зева, но и в вышележащих отделах матки. При третьей степени тяжести ДРД (полная дистония матки) происходит тотальный спазм шейки матки, нижнего сегмента, трубных углов, каждый сегмент матки сокращается в собственном ритме, роды замедляются и прекращаются.

Характерным симптомокомплексом дискоординированной родовой деятельности являются резкие боли как внизу живота, так и в поясничной области. Отдельные участки матки сокращаются асинхронно, асимметрично, родовая деятельность замедляется, продвижение предлежащей части плода не происходит. Данные влагалищного исследования свидетельствуют, что шейка матки плотная, ригидная, во время схватки уплотняется, раскрытие её не увеличивается. С целью уточнения характера нарушений сократительной способности матки применяют наружную гистерографию и внутреннюю токографию [3, 4]. Метод наружной многоканальной гистерографии позволяет выявить гипертонус нижнего сегмента матки, нерегулярность схваток, снижение их амплитуды. Внутренняя токография дает точную оценку продолжительности и частоты каждой схватки.

Дискоординированная родовая деятельность ухудшает течение нормального родового процесса [11]. Происходит нарушение кровообращения в функциональной системе «мать – плацента – плод», что приводит к серьёзным последствиям со стороны как матери, так и плода. Дискоординированные схватки могут быть причиной родового травматизма (разрывы шейки матки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, разрывы матки). Увеличивается продолжительность родового акта, возможны кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах.

По мнению некоторых авторов [2, 4], дети, рождённые при ДРД, относятся к группе риска. Часто возникает гипоксия плода, нередко — антенатальная гибель плода. Дети рождаются с признаками родовой травмы. Более того, в структуре причин оперативного родоразрешения ДРД занимает не последнее место. Учитывая, что ДРД является пусковым моментом для развития возможных осложнений в родах, возникает необходимость иметь в арсенале медикаментозной терапии эффективные методы лечения данной патологии. Этой проблемой занимались и занимаются многие ученые разного профиля. Для коррекции ДРД использовались различные

медикаментозные препараты. На современном этапе одними из основных методов лечения этой патологии являются эпидуральная анальгезия и внутривенный токолиз В-адреномиметиками. Однако они не всегда приводят к желаемому результату. Хочется также отметить, что на сегодняшний день нет четких параметров выявления беременных женщин групп риска по развитию ДРД, нет и определенных стандартов ее профилактики, что побуждает акушеров проводить поиск причин, выявление которых поможет профилактировать указанную патологию [13]. Учитывая сказанное, ДРД и на сегодняшний день остается в центре внимания акушеров, неонатологов, анестезиологов.

**Цель исследования** — выявить факторы риска возникновения дискоординированной родовой деятельности (ДРД) и провести их сравнительный анализ у перво- и повторнородящих женщин.

#### Материалы и методы

По данным историй родов и обменных карт были изучены течение беременности, родов и исходы для плода у 175 женщин с ДРД. Исследование проведено в одном из родильных отделений Ростова-на-Дону. Критериями отбора женщин для анализа были желанная беременность, предстоящие первые и повторные роды, самопроизвольное начало родов, беременность одним плодом с биомеханизмом в переднем виде затылочного предлежания.

У всех женщин был собран подробный анамнез, проведено общеклиническое и специальное акушерское исследование (бимануальное, осмотр шейки в зеркалах с целью выявления анатомических особенностей, видимых патологических изменений, рубцовых деформаций, характера выделений). Выполнены ультразвуковая диагностика (УЗИ) женских половых органов, в том числе УЗИ шейки матки для определения её размеров, формы, длины, состояния внутреннего зева, расположения относительно оси матки, признаков эрозии шейки матки, наличия полипа и кисты в шейке, рубцов и не ушитых в предыдущих родах разрывов шейки матки, сформировавших её деформацию, а также доплерометрия (ДПМ), наружная кардиограмма (КТГ), определялся биофизический профиль плода. По материалам обменных карт также изучены результаты обследования шейки матки во время беременности (бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из шеечного канала и заднего свода влагалища на наличие инфекционного процесса, цитологическое исследование, способное выявить морфологические особенности клеток, характеризующих конкретный патологический процесс в шейке матки).

Для уточнения характера патологического процесса некоторым женщинам было проведено кольпоскопическое исследование. На основании вышеуказанных данных анамнеза и результатов обследования выделялись женщины с морфологическими изменениями в шейке матки. Возраст, срок беременности, анамнез, экстрагенитальная патология и патология во время беременности в исследуемых группах были сопоставимы. Диагноз ДРД выставлялся на основании жалоб пациентки, выраженности вегетативных нарушений, параметров состояния шейки матки и данных аппаратного метода исследования (КТГ). КТГ при подозрении на ДРД выполнялась

в непрерывном режиме. Не проводился анализ всех вышеуказанных параметров у женщин с тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологией, многоплодной беременностью, рубцом на матке после любых оперативных вмешательств, а также у пациенток с миомой матки, дисплазиями шейки матки и подозрением на неопластический процесс. Обследование всех беременных женщин проводилось в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572 н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», а также согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»».

Ультразвуковое и доплерометрическое исследования органов малого таза с определением массы и размеров плода, места расположения плаценты, структуры плаценты, индекса амниотической жидкости (ИАЖ), скорости и особенностей кровотока в плаценте, пуповине и других стандартных параметров выполнялись с помощью ультразвуковой диагностической системы APLIO MX производства TOSHIBA MEDICAL SYSTEM, Япония, 2015 г., с помощью трансвагинального и абдоминального датчиков, с частотой 5 и 6,5 МГц в режимах серой шкалы. КТГ-исследование проводилось с помощью мониторов медицинских фетальных матери и плода G6B Plus (2017 г.). Анализ всех вышеуказанных параметров проводился по данным историй родов за 2017–2021 гг. В изучаемой документации имелось подписанное женщиной информированное согласие на обработку персональных данных.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Statistica 10 и Microsoft Excel 2013. Рассчитывалась частота встречаемости признаков (в %). Статистическая значимость различий в частоте встречаемости признаков оценивалась по критерию хи-квадрат Пирсона. Различия между группами считались значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Для проведения сравнительного анализа возникновения дискоординированной родовой деятельности у первородящих и повторнородящих были составлены две клинические группы. В первую клиническую группу вошли 86 первородящих женщин, во вторую группу — 89 повторнородящих женщин.

#### Результаты

За изучаемый период родили 21996 женщин, из них у 401 (1,82%) в родах были аномалии родовой деятельности. Из 401 роженицы с аномалиями родовой деятельности у 175 (43,64%) была диагностирована дискоординированная родовая деятельность (ДРД). Из 175 женщин с ДРД первородящих (первая клиническая группа) было 86 (49,14%), повторнородящих (вторая клиническая группа) было 89 (50,86). Было выявлено, что у 52 (60,47%) женщин первой группы до данной беременности имела место нейро-циркуляторная дистония (НЦД), у 6 (6,98%) были морфологические изменения шейки матки (следствие лечения эрозии шейки матки), у 8 (9,30%) в анамнезе были воспалительные заболевания женских половых органов (ВЗЖПО) (эндометрит, сальпингит, бартолинит), 20

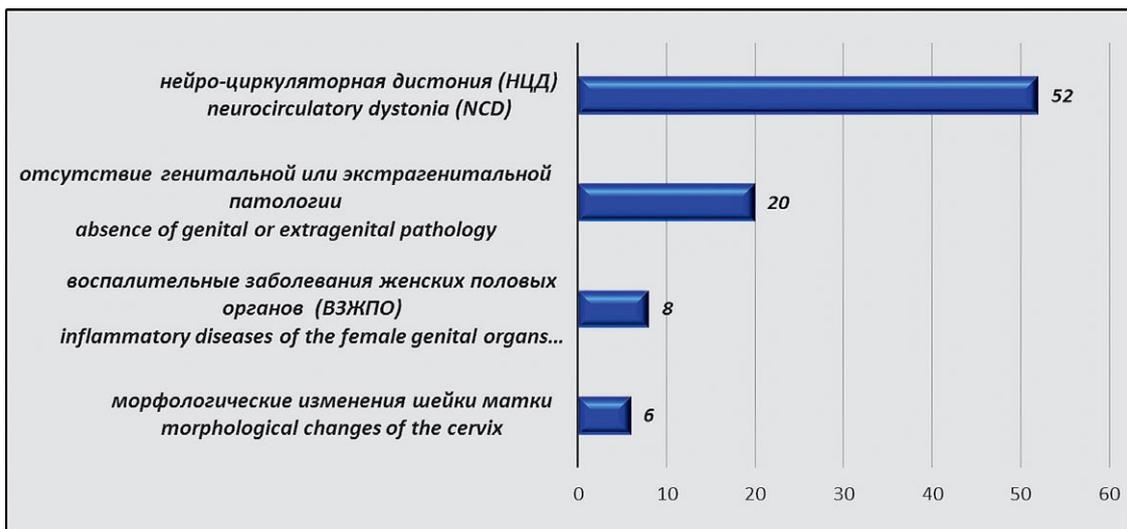


Рисунок 1. Данные анамнеза у женщин первой группы  
Figure 1. Anamnesis data in women of the first group

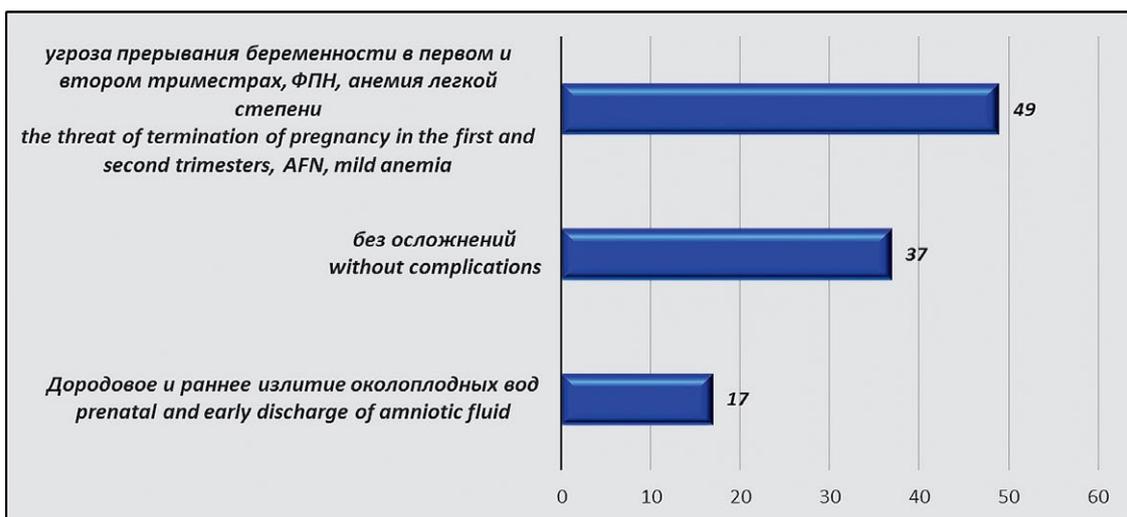


Рисунок 2. Особенности течения беременности у женщин первой группы  
Figure 2. Features of the course of pregnancy in women of the first group

(23,24%) женщин не отмечали наличия у них генитальной или экстрагенитальной патологии (рис. 1).

У 37 (43,02%) пациенток данной клинической группы беременность протекала без осложнений, а у 49 (56,98%) имели место такие осложнения, как угроза прерывания беременности в первом и втором триместрах, ФПН, анемия легкой степени. Дородовое (ДИОВ) и раннее излитие околоплодных вод (РИОВ) среди первородящих отмечено у 17 (19,77%) женщин (рис. 2).

Хочется также отметить, что большинство (78 (90,70%)) женщин во время беременности предъявляло жалобы на беспокойство об исходе родов, тревожность, плохой сон, повышенную раздражительность, периодические головные боли (не связанные с подъемами артериального давления), быструю утомляемость. Всем женщинам первой группы после выявления ДРД с целью её

коррекции проводилась эпидуральная анальгезия (ЭА). Нормализация родовой деятельности на фоне ЭА наступила у 62 (72,10%) рожениц, и роды у них завершились через естественные родовые пути. Общая продолжительность родов в этой группе женщин составила от 12 до 16 часов. У 24 (27,90%) пациенток на фоне ЭА нормализация родовой деятельности не наступила, они были родоразрешены путём кесарева сечения в первом периоде родов. Необходимо отметить, что среди 24 пациенток, у которых роды закончились путём кесарева сечения оказались все женщины с морфологическими изменениями шейки матки и воспалительными процессами половых органов в анамнезе. В сроке 37–40 недель родоразрешены 72 (83,72%) женщины, 14 (16,28%) — родоразрешены на 41-ой неделе. Все дети родились с оценкой по шкале Апгар 7-7 и 7-8 баллов. Во время пребывания

в родильном стационаре осложнений в течении периода новорожденности у детей выявлено не было. Послеродовой период у женщин также протекал без осложнений, связанных с родоразрешением, однако у 37 (43,02%) родильниц отмечались повышенная тревожность и беспокойство по поводу ухода за ребенком, течения лактационного периода и др. С этими женщинами в родильном отделении проводились дополнительные беседы и для коррекции их состояния после выписки из стационара, им было рекомендовано обратиться к неврологу, психологу. Анамнез 89 повторнородящих пациенток (вторая клиническая группа) показал, что у 63 (70,79%) женщин этой группы до данной беременности была нейроциркуляторная дистония, у 32 (35,96%) были морфологические изменения шейки матки (следствие патологии шейки матки и разрывов шейки матки в предыдущих родах), у 16 (17,98%) в анамнезе имелись воспалительные заболевания женских половых органов (эндометрит, сальпингит, бартолинит) (рис. 3).

У 29 (32,58%) пациенток второй клинической группы беременность протекала без осложнений, а у остальных 60 (67,42%) выявлены такие осложнения, как угроза прерывания беременности в первом и втором триместрах,

токсикоз первой половины беременности (рвота) легкой степени, хроническая ФПН, анемия легкой степени. Дородовое и раннее излитие околоплодных вод было у 12 (13,49%) женщин (рис. 4).

Всем пациенткам данной группы, с целью лечения ДРД проводилась ЭА в родах. Хороший эффект имел место у 24 (26,97%) рожениц, у них роды завершились через естественные родовые пути. Общая продолжительность родов во второй группе женщин составила от 7 до 9 часов. У остальных 65 (73,03%) должного эффекта не получено, для завершения родов им было выполнено кесарево сечение. У 71 (79,78%) женщины роды произошли в срок (37–40 недель), у 18 (20,22%) — на 41-ой неделе. Все дети родились с оценкой по шкале Апгар 7-7, 7-8 баллов. Послеродовой период как у женщин, так и у их новорожденных детей, как и в первой группе, протекал без осложнений. Необходимо отметить, что ни у одной из женщин как в первой, так и во второй клинических группах, родовозбуждение не проводилось. У всех женщин роды начались самопроизвольно. Все женщины и их дети (как первой, так и второй групп) выписаны из стационара в установленные сроки под наблюдение врачей детской и женской консультаций.

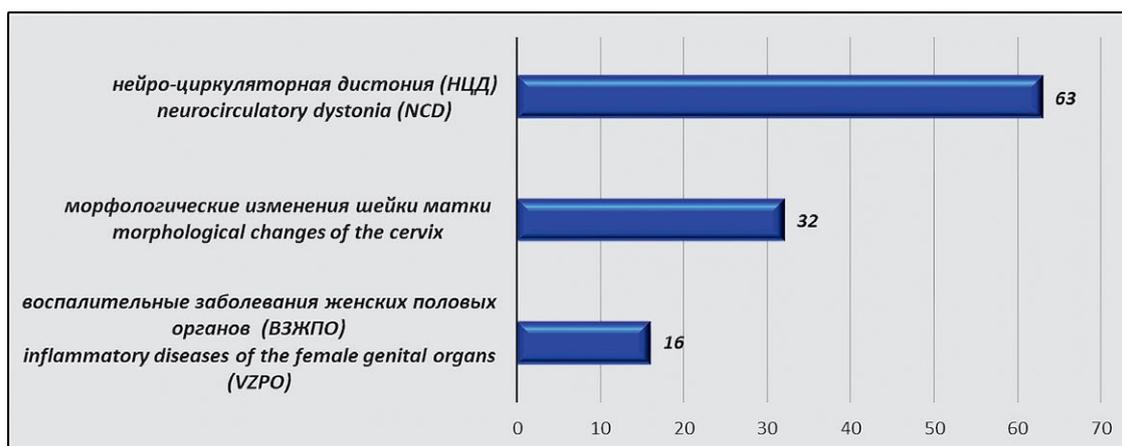


Рисунок 3. Данные анамнеза у женщин второй группы  
Figure 3. Anamnesis data in women of the second group

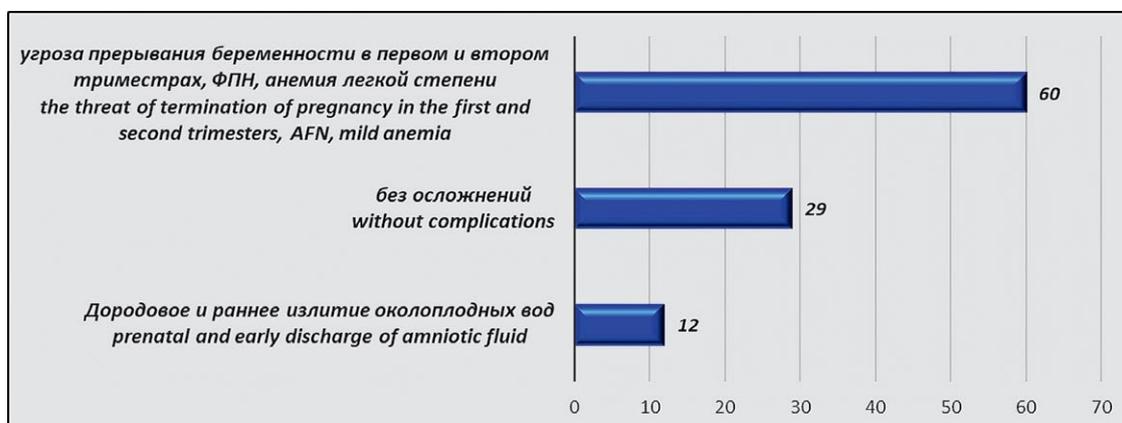


Рисунок 4. Особенности течения беременности у женщин второй группы  
Figure 4. Features of the course of pregnancy in women of the second group

### Обсуждение

Сравнительные данные изучения анамнеза, течения беременности и исхода родов представлены в таблице 1.

Оценивая полученные при исследовании данные, можно сказать следующее. Значимых различий в количестве беременных, страдающих НЦД, имеющих ВЗЖПО, перенёсших осложнения в течении беременности (угроза прерывания беременности в первом и втором триместрах, токсикоз первой половины беременности (рвота) лёгкой степени, хроническая ФПН, анемия лёгкой степени), а также в количестве пациенток с дородовым и ранним отхождением околоплодных вод в двух клинических группах не выявлено. Значимые различия имеются лишь в количестве женщин, имеющих морфологические изменения в шейке матки, их значимо больше во второй клинической группе, то есть у повторнородящих. Это можно объяснить тем, что у повторнородящих женщин зачастую имела место травматизация шейки матки в предыдущих родах с последующим формированием её рубцовой деформации (РДШМ). РДШМ могла сформироваться и в результате оставления незащитными или неправильной техники ушивания разрывов шейки матки в родах, расхождения швов на шейке матки, оперативного

родоразрешения и других причин. У пациенток этой группы также имели место аборт, ВЗЖПО, диагностические выскабливания и другие манипуляции, которые также оказывали влияние на формирование РДШМ. Указанные морфологические изменения в структуре шейки матки у женщин данной группы, по всей видимости, и были доминирующими факторами в развитии ДРД, что привело к завершению родов путем кесарева сечения. У женщин второй клинической группы (повторнородящие) значимо чаще, чем в первой клинической группе, родоразрешение проведено путём кесарева сечения.

### Заключение

Из вышеизложенного следует, что факторами риска развития ДРД в родах могут быть функциональные нарушения вегетативной нервной системы, морфологические процессы женских половых органов, а также сочетание указанных видов патологии. При этом, применяя ЭА в родах, можно добиться нормализации родовой деятельности и завершения родов через естественные родовые пути у женщин с нарушением вегетативной нервной системы и благоприятным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Таблица / Table 1

Сравнительные результаты анамнеза, течения беременности и родов у женщин первой и второй клинических групп  
*Comparative results of anamnesis, course of pregnancy and childbirth in women of the first and second clinical groups*

	Первородящие женщины (первая клиническая группа) <i>Primiparous women (the first clinical group)</i>	Повторнородящие женщины (вторая клиническая группа) <i>Repeat-giving women (second clinical group)</i>	Уровень значимости различий <i>The level of significance of differences</i>	Различия статистически <i>The differences are statistically</i>
Количество женщин в группах <i>Number of women in groups</i>	86 (49,14%)	89 (50,86%)	p= ,9571	Незначимы <i>Insignificant</i>
НЦД в анамнезе <i>NCD in the anamnesis</i>	52 (60,47%)	63 (70,79%)	p= ,4668	Незначимы <i>Insignificant</i>
ВЗЖПО <i>VZZHPO</i>	8 (9,30%)	16 (17,98%)	p= ,3798	Незначимы <i>Insignificant</i>
Морфологические изменения в шейке матки <i>Morphological changes in the cervix</i>	6 (6,98%)	32 (35,96%)	p= ,0034	Значимы <i>Significant</i>
Осложнения беременности <i>Complications of pregnancy</i>	49 (56,98%)	60 (67,42%)	p= ,4619	Незначимы <i>Insignificant</i>
Дородовое и раннее излитие околоплодных вод <i>Prenatal and early discharge of amniotic fluid</i>	17 (19,77%)	12 (13,49%)	p= ,5064	Незначимы <i>Insignificant</i>
Количество родов через естественные родовые пути <i>The number of births through the natural birth canal</i>	62 (72,10%)	24 (27,90%)	p= ,0049	Значимы <i>Significant</i>
Роды путем кесарева сечения <i>Delivery by caesarean section</i>	24 (26,97%)	65 (73,03%)	p= ,0034	Значимы <i>Significant</i>

Пациенткам с патологией половых органов и нарушением вегетативной нервной деятельности в случаях с развитием ДРД целесообразней сразу при присоединении указанной патологии ставить вопрос о завершении родов путем кесарева сечения, так как у рожениц с сочетанием морфологических изменений в шейке матки или хронических воспалительных процессов в половых органах с нарушениями вегетативной нервной системы попытка коррекции родовой деятельности путём применения ЭА не приводит к её нормализации.

Для снижения возникновения ДРД в родах в процессе предгравидарной подготовки необходимо выделить группы риска, куда войдут планирующие беременность пациентки с воспалительными заболеваниями органов малого таза, наличием эрозии, эктропиона, рубцами и рубцовой деформацией шейки матки. Этим женщинам следует рекомендовать возможную коррекцию имеющейся генитальной патологии и нарушений вегетативной нервной системы.

При наличии патологических процессов шейки матки для их коррекции (ещё до наступления беременности) необходимо использовать эффективные, но в то же время бережные методы лечения с целью восстановления анатомо-функциональной полноценности шейки матки.

Так, при оперативных вмешательствах на шейке матки по поводу эрозии, дисплазии лучшие результаты для будущей беременности получены после радиоволновой резекции, крио- или лазеродеструкции шейки матки.

При выраженной рубцовой деформации шейки матки, сформировавшейся в результате её разрывов в предыдущих родах, следует рекомендовать женщинам хирургическую коррекцию (пластику) формы и положения шейки и тела матки трансвагинально или абдоминально. Такое лечение в будущем сможет позволить этой группе женщин полноценно использовать свою репродуктивную систему и в ряде случаев может позволить не допустить развития ДРД и завершить беременность через естественные родовые пути.

При наступлении беременности пациенткам с ВСД необходимо рекомендовать пройти психопрофилактическую подготовку к родам в условиях женской консультации, так как отсутствие информированности беременных о родовом акте и изменениях в организме после родов мешает им адекватно воспринимать родовой процесс и создает благоприятную почву для его нарушений.

Выполнение вышеуказанных рекомендаций, на наш взгляд, может помочь уменьшить процент такой серьезной патологии, как ДРД, а тем самым и снизить общий процент родоразрешений путем кесарева сечения.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Козонов Г.Р., Кузьминых Т.У., Толибова Г.Х. Клиническое течение родов и патоморфологические особенности миометрия при дискоординации родовой деятельности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(4):39-48. Kozonov G.R., Kuzminykh T.U., Tolibova G.H. Clinical courses of childbirth and pathomorphological features of the myometrium in disorganized labor activity. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(4):39-48. (In Russ). <https://doi.org/10.17816/JOWD64439-48>
2. Бологов М.А., Пенжоян Г.Г. Клинические факторы развития аномалий родовой деятельности и стресс. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(1):46-53. Bologov M.A., Penjhojan G.A. Effect of stress on development of abnormalities of labor. *Kuban scientific medical bulletin*. 2018;25(1):46-53. (In Russ). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-46-53>
3. Бологов М.А., Пенжоян Г.А. Оценка устойчивости беременности к стрессовым факторам в прогнозировании течения родов. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6:169. Bologov M.A., Penjhojan G.A. Stability Estimation of the pregnant woman to stress factors in predicting the course of labor. *Modern problems of science and education*. 2015;6:169. (In Russ).
4. Злобина А.В., Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Лебеденко Е.С., Мезужок С.Ч. Аномалии родовой деятельности по гипотоническому и гипертоническому типам, причины возникновения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011;(5):54-58. Zlobina A.V., Karahalys L.Y., Penjhojan G.A., Lebedenko E.S., Mezugok S.H. The anomalies of the birth activity by hypotonic and hypertensive types: the causes of their origin and their effect on the fetus. *Kuban scientific medical bulletin*. 2011;(5):54-58. (In Russ). eLIBRARY ID: 17317824
5. Злобина А.В., Карахалис Л.Ю., Хачак С.Н. Прогнозирование дискоординации родовой деятельности. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2013;12(3):815-819. Zlobina A.V., Karahalys L.Y., Khachak S.N. Prediction (prognostication) of the delivery incoordination. *Sistemnyi analizi upravleniye biomjedickisi sistemaqkti*. 2013;12(3): 42-53. (In Russ). eLIBRARY ID: 20261614
6. Савицкая Е.В., Гончарова О.Ю. Аномалии родовой деятельности. Энигма; 2019. Savitskaya E.V., Goncharova O.Yu. *Anomalies of labor activity*. Enigma. 2019. (In Russ).
7. Павлов Р.В. Аномалии родовой деятельности. Астрахань; 2020. Pavlov R.V. *Anomalies of labor activity*. Astrakhan; 2020. (In Russ).
8. *Клинический протокол диагностики и лечения аномалии родовой деятельности*. МЗРФ. Письмо; 2017. *Clinical protocol for the diagnosis and treatment of labor anomalies*. Ministry of Health of the Russian Federation. Letter; 2017. (In Russ).
9. Козонов Г.Р. Дискоординация родовой деятельности: теория и практика. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2014;21(1):79-81. Kozonov G.R. Discoordination of labor activity: theory and practice. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2014;21(1):79-81. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2014-21-1-79-81>
10. Кабисова Э.Н., Хадаева Д.Н. Профилактика аномалий родовой деятельности (обзор литературы). *Молодой ученый*. 2021;33(375):98-100. Kabisova E.N., Khadaeva D.N. Prevention of labor anomalies (literature review). *A young scientist*. 2021;33(375):98-100. (In Russ.) eLIBRARY ID: 46445878

11. Петрич Л.Н., Новикова О.Н. Дискоординация родовой деятельности: факторы риска. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2):59-65.  
Petrich L.N., Novikova O.N. Risk factors of abnormal uterine activity. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(2):59-65. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-59-65>
12. Стрельцова В.Л. Дискоординированная родовая деятельность с позиций теории адаптационных реакций. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012;4:51-54.  
Streltsova V.L. Dystocia of labor based on the theory of adaptive reactions. *Pacific Medical Journal*. 2012;4:51-54. (In Russ.).  
eLIBRARY ID: 22743356
13. Мудров В.А. Возможности прогнозирования аномалий родовой деятельности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;5(69):13-26.  
Mudrov V.A. Possibilities of forecasting anomalies of labor activity. *Journal of Obstetrics and women's diseases*. 2020;5(69):13-26. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17816/JOWD69513-26>

#### Информация об авторах

**Борщева Алла Александровна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: Aborsheva@ctsnet.ru; <https://orcid.org/0009-0006-9970-8384>

**Перцева Галина Маргосовна**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: GalinaPertsewa2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-8720-7136>

**Алексеева Наталья Алексеевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: akelazo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7192-6124>

#### Вклад авторов

А.А. Борщева — разработка дизайна исследования; получение и анализ данных; написание текста рукописи; ответственность за все аспекты работы и гарантия рассмотрения и решения вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы;

Г.М. Перцева — разработка дизайна исследования;

Н.А. Алексеева — статистический анализ и графическое представление данных.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Borscheva Alla Aleksandrovna**, Ph.D, associate Professor, associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology No. 1 Rostov state medical University, Rostov-on-don, Russia. E-mail: Aborsheva@ctsnet.ru; <https://orcid.org/0009-0006-9970-8384>

**Pertseva Galina Margosovna**, Ph.D., assistant of the Department of obstetrics and gynecology No. 1 Rostov state medical University, Rostov-on-don, Russia. e-mail: GalinaPertsewa2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-8720-7136>

**Alekseeva Natalia Alekseevna**, Ph.D, associate Professor, associate Professor of the Department of Health Organization and Public Health No. 2, Rostov-on-don. E-mail: akelazo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7192-6124>

#### Authors' contribution

A.A. Borscheva — development of research design; data acquisition and analysis; writing the text of the manuscript; significant processing of its important scientific and intellectual content; review of publications on the topic of the article. Responsibility for all aspects of the work and for reviewing and resolving issues related to the accuracy and integrity of all parts of the work;

G.M. Pertseva — research design development;

N.A. Alekseeva — statistical analysis and graphical presentation of data.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 19.01.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 16.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 20.02.2023

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-26-35>

УДК: 618.2:616.379-008.64-036.1

## Роль морфо-функциональных асимметрий и сомнологического статуса в патогенезе гестационного сахарного диабета у женщин с избыточной массой тела

Т.Л. Боташева<sup>1</sup>, О.И. Дериглазова<sup>2,3</sup>, Е.Ю. Лебеденко<sup>1</sup>, Е.В. Железнякова<sup>1</sup>, О.П. Заводнов<sup>1</sup>,  
В.Ю. Желтецкая<sup>4</sup>, А.А. Улькина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>ГБУ РО «ЦРБ» в Морозовском районе, Ростовская область, Россия

<sup>3</sup>ГБУ РО «ЦРБ» в Обливском районе, Ростовская область, Россия

<sup>4</sup>ГБУ РО Городская поликлиника 1, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Боташева Татьяна Леонидовна, [t\\_botasheva@mail.ru](mailto:t_botasheva@mail.ru)

**Аннотация.** Цель: выявление диабетогенного типа латерального поведенческого профиля асимметрий, при котором выявляется наибольшая частота развития ГСД и акушерских осложнений у беременных с избыточной массой и на его основе исследовать особенности сомнологического статуса у женщин с диабетогенной латеральной конституцией на прегравидарном этапе. **Материалы и методы:** в исследовании использовано специальное тестирование (тест Аннет, анкета качеств сна, анкета синдрома «апноэ/гипопноэ сна», шкала сонливости (Erworth)), полисомнографическое исследование. **Результаты:** на основании результатов анкетного опроса и полисомнографического исследования выявлены сомнологические расстройства, выражающиеся в нарастании проявлений снижения эффективности и качества сна, утомляемости, осязаемой сонливости в бодрствовании, расстройствах дыхания во сне и других нарушений сна, что способствует повышению риска возникновения гестационного сахарного диабета, преимущественно у женщин с амбидекстральным латеральным фенотипом. **Заключение:** выявленные нарушения сна у женщин с избыточной массой тела в прегравидарном периоде являются, с одной стороны, результатом гормональных сдвигов на фоне уже имеющихся метаболических и вегетативных отклонений у женщин с избыточной массой тела, планирующих беременность, с другой стороны, выступают в виде «триггера» функциональных нарушений как при манифестации ГСД, так и при формировании акушерских осложнений из-за нарастающей гипоксемии в материнском организме на фоне синдрома «обструктивного апноэ сна», что способствует развитию дистресса плода.

**Ключевые слова:** прегравидарный период, беременность, морфо-функциональные асимметрии, гестационный сахарный диабет, сомнологический статус, полисомнография.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Боташева Т.Л., Дериглазова О.И., Лебеденко Е.Ю., Железнякова Е.В., Заводнов О.П., Желтецкая В.Ю., Улькина А.А. Роль морфо-функциональных асимметрий и сомнологического статуса в патогенезе гестационного сахарного диабета у женщин с избыточной массой тела. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(2):26-35. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-26-35

## The role of morphofunctional complexes and somnological signs of the pathogenesis of gestational diabetes mellitus in overweight women

T.L. Botasheva<sup>1</sup>, O.I. Deriglazova<sup>2,3</sup>, E.Yu. Lebedenko<sup>1</sup>, E.V. Zheleznyakova<sup>1</sup>, O.P. Zavodnov<sup>1</sup>, V. Yu. Zheltetskaya<sup>4</sup>, A.A. Ulkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>“Central district hospital” in the Morozovsky district, Rostov region, Russia

<sup>3</sup>“Central district hospital” in the Oblivsky district, Rostov region, Russia

<sup>4</sup>CBI Rostov region municipal polyclinic 1, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Botasheva Tatyana Leonidovna, [t\\_botasheva@mail.ru](mailto:t_botasheva@mail.ru)

**Abstract. Objective:** to identify the diabetogenic type of the lateral behavioral profile of asymmetries, which reveals the highest incidence of GDM and obstetric complications in overweight pregnant women and, on its basis, to study the features of the somnological status in women with diabetogenic lateral constitution at the preconception period. **Materials and methods:** the study used special testing (Annette test, sleep quality questionnaire, sleep apnea/hypopnea syndrome questionnaire, sleepiness

scale (Epworth)), polysomnographic study. **Results:** based on the results of a questionnaire survey and a polysomnographic study, somnological disorders were identified, expressed in a decrease in the efficiency and quality of sleep, fatigue, perceptible drowsiness in wakefulness, breathing disorders during sleep and other sleep disorders, which contributes to an increased risk of gestational diabetes mellitus mainly in women with an ambidextral lateral phenotype. **Conclusion:** the identified sleep disorders in overweight women in the pregravid period are, on the one hand, the result of hormonal changes against the background of already existing metabolic and vegetative abnormalities in overweight women planning pregnancy, on the other hand, they act as a “trigger” functional disorders both during the manifestation of GDM and during the formation of obstetric complications due to increasing hypoxemia in the maternal body against the background of the “obstructive sleep apnea” syndrome, which contributes to the development of fetal distress.

**Keywords:** preconception period, pregnancy, morphological and functional asymmetries, gestational diabetes mellitus, somnological status, polysomnography.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Botasheva T.L., Deriglazova O.I., Lebedenko E.Yu., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P., Zheltetskaya V.Yu., Ulkina A.A. The role of morphofunctional complexes and somnological signs of the pathogenesis of gestational diabetes mellitus in overweight women. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):26-35. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-26-35

### Введение

Неуклонный рост частоты возникновения гестационного сахарного диабета (ГСД) и сопряженной с ним акушерской патологии способствует увеличению числа исследований по изучению патогенетических механизмов их формирования, разработке новых подходов к профилактике, прогнозированию, диагностике и лечению [1–16].

Избыточная масса тела и ожирение признаны факторами риска возникновения ГСД, в связи с чем именно эта категория женщин уже на прегравидарном этапе представляет значительный исследовательский интерес для разработки упреждающих мероприятий [17, 18, 12, 19, 20].

Одной из весомых причин, обуславливающих формирование избыточной массы тела и ожирения при метаболическом синдроме у женщин, являются нарушения продолжительности и качества сна, которые отмечается у 72% женщин [21, 22, 6, 23–25], равно как и избыточная масса тела при метаболическом синдроме способствует формированию или усилению уже имеющихся сомнологических нарушений. Доказано, что патологические изменения качества сна сопровождаются набором веса из-за повышения уровня грелина, синтезируемого в фундальном отделе желудка, который усиливает чувство голода путём активации клеток дугообразного ядра и лимбической допаминергической системы, а также способствует снижению уровня пептидов, вырабатываемых в толстом кишечнике и ответственных за подавление моторики желудочно-кишечного тракта [26, 27]. В свою очередь, хроническое недосыпание приводит к снижению продукции орексина, нейропептида, контролирующего процесс бодрствования, синтез которого регулируется лептином. Кроме того, при этом отмечается снижение выработки меланотропного гормона, что приводит к усилению анаболизма [1, 28–31]. Расстройство сна, часто возникающие у женщин в гестационном периоде, являются значимым фактором, способным определить исход всей беременности [1, 6]. Наиболее грозным осложнением нарушений сна является синдром обструктивного апноэ сна, характеризующийся повторными моментами обструкции верхних дыхательных путей на протяжении времени сна, которые ассоциированы со снижением сатурации. Частота обструктивного апноэ сна у беременных с метаболическим синдромом в 1,8 раза выше, а при ожирении — в 2,6 раза выше, чем у беременных с нормальной массой тела [32–34].

Установлено, что на характер метаболических процессов в женском организме оказывают значительное влияние функциональные межполушарные асимметрии (ФМА): у беременных с метаболическим синдромом и избыточной массой тела отмечается преимущественная активация правополушарных обмен-ассоциированных структур головного мозга [3, 4].

Морфо-функциональные асимметрии (МФА) женского организма являются одним из базовых конституциональных морфо-функциональных принципов организации живых организмов [35, 3, 36, 12]. Значимость МФА в регуляции висцеральными, эндокринными и иммунными процессами определяется анатомической вовлечённостью медиальной префронтальной и инсулярной зоны коры через множество подкорковых образований переднего, промежуточного мозга и мозгового ствола, контролирующих преганглионарные симпатические и парасимпатические проводники. К ним относятся центральные ядра миндалина, серое вещество ствола мозга, ретикулярная медулярная зона и центр вегетативной интеграции — гипоталамус. В последнее время появилось много убедительных экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих об их латерализованной функциональной специализации, определяющей индивидуальные особенности вегетативной и метаболической регуляции функциональных процессов, в том числе и в женском организме [36–38, 12].

Данные литературы свидетельствуют о том, что МФА женского организма, а также репродуктивной системы, во многом определяют не только направленность программ функционального «поведения» различных звеньев системы «мать – плацента – плод» в зависимости от преобладания правополушарных или левополушарных афферентно-эфферентных регуляторных программ, но и характер акушерских осложнений [37, 38, 3, 12]. При этом пространственная согласованность предгестационных и собственно гестационных процессов, каждый из которых детерминирован генетически, может быть реализован только в соответствии с индивидуальной латеральной конституцией (латеральным фенотипом), тестовым коррелятом которой является латеральный поведенческий профиль асимметрий (ЛППА) [36, 38, 39]. Имеются данные о том, что проявления биохимической асимметрии полушарий мозга характеризуются разным содержанием белков и нуклеиновых кислот, нейромедиаторов,

количества и активности тропных и нейронных рецепторов, ферментов и даже микроэлементов, что имеет непосредственное отношение к регуляции обменных процессов [3, 37, 38]. Установлено, что сонаправленность и разнонаправленность исходных и формирующихся при наступлении беременности гестационных асимметрий в одних случаях опосредуют неосложнённое течение беременности, в других — формирование многочисленных акушерских осложнений [38]. Имеются данные о значении МФА в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2) [3, 6]. Однако исследований о влиянии межполушарных асимметрий на регуляцию обменных процессов и сомнологического статуса у женщин в прегравидарном периоде в доступной литературе не выявлено.

**Цель исследования** — установить тип латерального поведенческого профиля асимметрий, при котором выявляется наибольшая частота развития ГСД и акушерских осложнений у беременных с избыточной массой и на его основе исследовать особенности сомнологического статуса у женщин с диабетогенной латеральной конституцией на прегравидарном этапе.

#### Материалы и методы

Поскольку показатели ЛППА генетически детерминированы, не меняются в течение жизни, это послужило поводом выявить наиболее диабет-ассоциированный латеральный фенотип путем тестирования по Аннет группы беременных женщин, у которых уже наступила манифестация ГСД, что было необходимо для следующего этапа исследований по изучению сомнологического статуса у женщин группы риска в прегравидарном периоде с учетом типа ЛППА. Было проведено тестирование (тест Аннет) для определения типа ЛППА у 2458 беременных с индексом массы тела (ИМТ) 25–29 в сроки 16–23 недели гестации. После тестирования по Аннет каждому результату теста присваивался весовой коэффициент, на основании которого вычислялись средневзвешенные показатели: правши имели не менее 90% правых признаков по четырем уровням («глаза», «уши», «руки», «ноги»), левши — не менее 90% левых признаков. К амбидекстрам относили женщин, имевших не менее 60% правых и 40% левых признаков. Затем путем рандомизации с использованием программы EXELL пакета OFFICE (функция «Случайно») были отобраны 913 беременных, вошедших в «0» группу. Из них 386 — с правым ЛППА, 415 — с амби-ЛППА и 112 — с левым ЛППА, в которых определяли частоту обнаружения ГСД.

На этапе изучения особенностей сомнологического статуса были отобраны женщины, планировавшие первую беременность с избыточной массой тела (ИМТ 25–29) и диагнозом «метаболический синдром», установленным на основании одного главного и двух дополнительных критериев (индекса резистентности НОМА-IR  $\geq 2,77$ , уровня глюкозы в плазме крови натощак  $\geq 5,1$  ммоль/л). Дополнительными критериями являлись уровень липопропротеидов высокой плотности  $< 1,2$  ммоль/л, липопропротеидов низкой плотности  $> 3,0$  ммоль/л, триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л, уровень экскреции альбумина с мочой  $> 20$  мкг/мин., артериальное давление 140/90 мм рт. ст., отношение окружности талии к окружности бедер  $> 0,85$ . Были сформированы две клинические группы: I — основная (135 женщин с

избыточной массой тела, ИМТ 25–29, амби-ЛППА) и II — контрольная (156 беременных с нормальными показателями веса, ИМТ 18–24, амби-ЛППА-А).

Для изучения сомнологического статуса женщин использовалась «Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна» (модификация анкеты Шпигеля) (при показателе  $< 19$  баллов диагностировались нарушения сна). Нарушения дыхания во сне выявлялись при помощи «Анкеты для скрининга синдрома апноэ во сне» (показатель  $\geq 4$  баллов свидетельствовал о нарушениях дыхания). Уровень дневной сонливости определяли при помощи шкалы сонливости Epworth (1990) (5–9 баллов свидетельствовали о выраженной дневной сонливости). Сомнографическое обследование женщин проводилось с помощью программно-аппаратного комплекса «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» в ночное время. Осуществляли регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электрокардиограммы (ЭКГ), электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы (ЭМГ) подязычной мышцы, частоты дыхания (ЧД), пульсоксиметрии, актиграфии. ЭЭГ записывалась монополярно по системе 10/20 в симметричных лобных, височных, центральных, теменных и затылочных отведениях с постоянной времени 0,3 сек. Анализ ЭЭГ проводился на эпохах длительностью 20 с при определении частотно-амплитудных и спектральных характеристик методом быстрого преобразования Фурье и определением событий сна кластерным методом. Рассчитывался индекс выраженности частотных диапазонов ЭЭГ: дельта-активности (0,5–2 Гц), дельта 2-активности (2–4 Гц), тета-активности (4–8 Гц), альфа-активности (8–12 Гц), сигма-активности (12–18 Гц), бета-активности (18–36 Гц), а также локализация максимальной амплитуды ритмов ЭЭГ для каждой стадии сна. Характеристики ЭЭГ изучались в бодрствовании с закрытыми глазами до сна, во всех фазах сна и после пробуждения. Структура сна (фазы, циклы, стадии, гипнограммы) оценивалась при использовании показателей ЭЭГ, ЭМГ, ЭКГ и ЧД. Эффективность сна (ЭС) определялась в минутах по формуле:  $ЭС = (ДС + ДД) / (ЛС + ВВ)$ , где: ДС — общая длительность сна, ДД — продолжительность дельта-сна, ЛПС — латентная величина наступления сна, ВВ — время бодрствования внутри ночи. Чем меньше была величина показателя ЭС, тем более продуктивным считался сон. Вместе с тем оценивали сегментарные показатели сна при расчёте числа сегментов (участков однородной глубины сна) в стадиях сна. Определялась доля сегментов в каждой стадии при общей продолжительности стадии 100%. Кроме того, определялись количество и продолжительность разных типов межсегментных эпизодов в стадиях сна.

Обработка данных осуществлялась с помощью процедур описательной статистики. При обработке данных оценивались значения  $M$  и  $m$  (при нормальном распределении данных), медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%) (при неправильном распределении данных). Статистическая значимость результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Для сравнения межгрупповых различий использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (при уровне значимости 0,05), для сравнения трех зависимых групп при отсутствии нормального распределения применялся непараметрический метод Фридмана. Для выявленных статистически значимых различий проводится апостериорный анализ

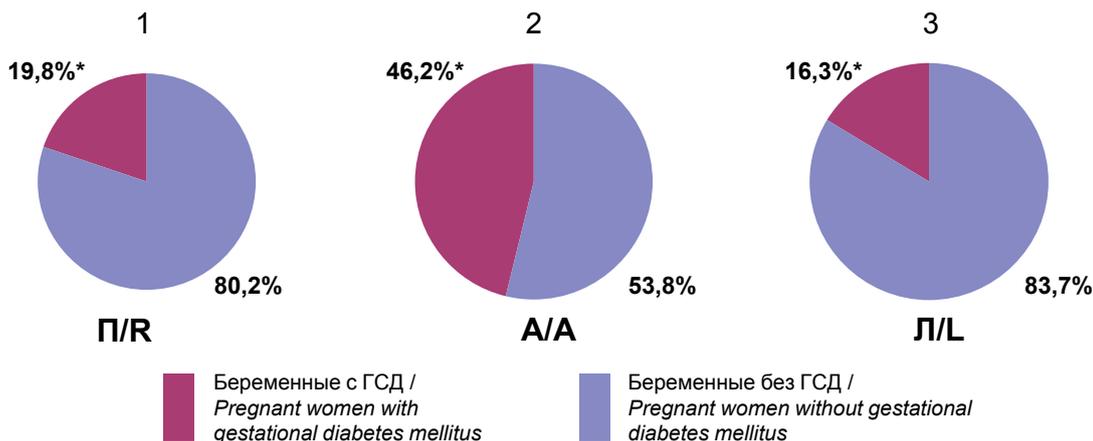
с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферони. Также сравнивались относительные показатели (частоты, доли, проценты) между группами с помощью критерия хи-квадрат или точный критерий Фишера. Статистическая обработка данных велась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, EXCEL 2010, IBM SPSS 24.0.

В соответствии с юридическими аспектами осуществления научных исследований все женщины подписывали информированное согласие на участие в исследованиях.

### Результаты

При определении частоты обнаружения ГСД («0» группа) в подгруппах с различным ЛППА было установлено, что наибольшее число случаев с ГСД регистрировалось у беременных с амбилатеральным латеральным поведенческим профилем асимметрий (192/415 (46,2%) по сравнению с 76/386 (19,8%) при правом ЛППА ( $p=0,0001$ ) и 18/112 (16,3%) при левом ЛППА ( $p=0,001$ ) (рис. 1).

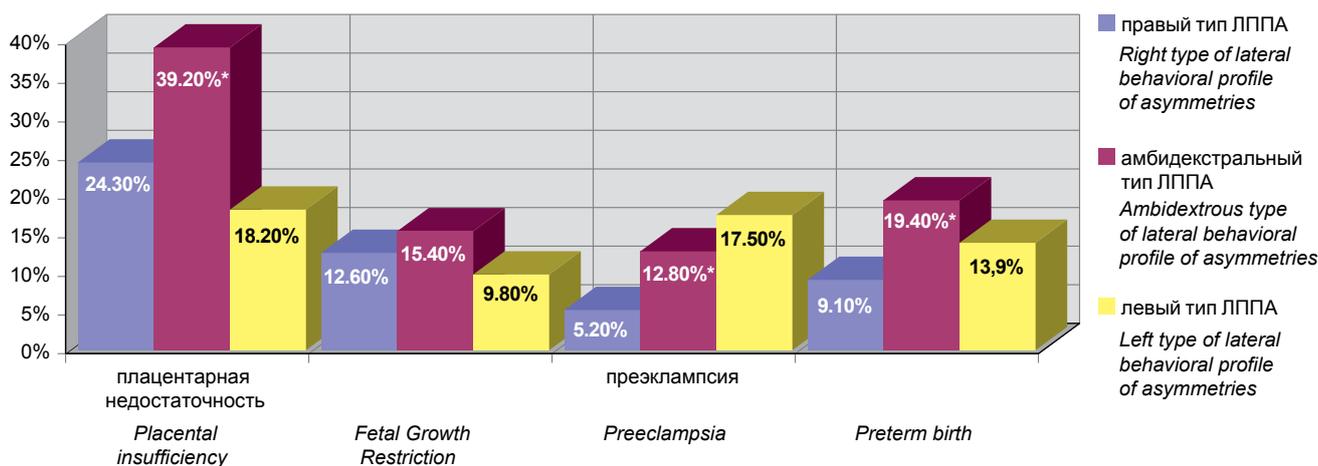
При анализе частоты обнаружения некоторых акушерских осложнений в подгруппах с различными типами



**Примечания:** \* — статистическая значимость отличий между клиническими группами; П — правый латеральный поведенческий профиль асимметрий; А — амбидекстральный латеральный поведенческий профиль асимметрий; Л — левый латеральный поведенческий профиль асимметрий.

**Notes:** \* — statistical significance of differences between clinical groups; R — right lateral behavioral profile of asymmetries; A — ambidextral lateral behavioral profile of asymmetries; L — left lateral behavioral profile of asymmetries.

**Рисунок 1.** Частота обнаружения гестационного сахарного диабета у беременных с правым (1), амбилатеральным (2) и левым (3) типами латерального поведенческого профиля асимметрий  
**Figure 1.** The frequency of detection of gestational diabetes mellitus in pregnant women with right (1), ambilateral (2) and left (3) types of lateral behavioral profile of asymmetries



**Примечание:** \* — статистическая значимость отличий между клиническими группами.

**Note:** \* — statistical significance of differences between clinical groups.

**Рисунок 2.** Частота обнаружения некоторых видов акушерских осложнений у беременных с правым (1), амбилатеральным (2) и левым (3) типами латерального поведенческого профиля асимметрий  
**Figure 2.** The frequency of detection of certain types of obstetric complications in pregnant women with right (1), ambilateral (2) and left (3) types of lateral behavioral profile of asymmetries

ЛППА было установлено, что плацентарная недостаточность значимо чаще регистрировалась у беременных с амби-ЛППА (163/415 (39,2%) в сравнении с правым ЛППА 94/386 (24,3%) ( $p=0,001$ ) и левым ЛППА (20/112) (18,2%) ( $p=0,001$ ) (рис. 2).

Статистически значимых различий в частоте обнаружения задержки роста плода в различных латеральных подгруппах не обнаружено: (амби-ЛППА 64/415 (15,4%) в сравнении с правым ЛППА (94/386 (12,6%) ( $p=0,25$ )) и левым ЛППА (11/112 (9,8%) ( $p=0,13$ )). Частота обнаружения случаев преэклампсии была значимо выше у женщин с амби-ЛППА (53/415 (12,8%) в сравнении с правым ЛППА (20/386 (5,2%) ( $p=0,002$ )). Значимых различий в группе беременных с левым ЛППА не выявлено ((20/112 (17,5) ( $p=0,21$ )). Преждевременные роды также значимо чаще выявлялись у беременных с амби-ЛППА 81/415 (19,4%), но лишь в равнении с правым ЛППА (35/386 (9,1%) ( $p=0,0001$ )). Значимых различий в подгруппе с левым ЛППА не выявлено (16/112 (13,9%) ( $p=0,18$ )).

Таким образом, в результате латерального типирования беременных с избыточной массой тела был выявлен амбидекстральный (смешанный) латеральный профиль асимметрий, при котором регистрировалось наибольшая частота ГСД и некоторых акушерских осложнений. Именно этот фенотип послужил в дальнейшем для формирования выборки пациенток группы риска с избыточной массой тела с целью проведения сомнологических исследований непосредственно на прегравидарном этапе.

В процессе анализа анкетных данных при исследовании структуры сна обнаружено, что продолжительность сна у всех женщин находилась в диапазоне 7,1–7,7 часа. Женщины I клинической группы отмечали более выраженную утомляемость, снижение качества сна, сонливость в бодрствовании (табл. 1).

На основании более высоких показателей по шкале «апноэ сна» расстройства сна чаще наблюдались у женщин I группы.

При оценке полисомнографических показателей, отражающих объективную картину сна, к которым относятся характеристики кардио-респираторной системы, было установлено уменьшение частоты и амплитуды дыхания на фоне снижения ЧСС в медленноволновой фазе сна у женщин в I группе по сравнению с пациентками II группы. Кроме того, в фазе парадоксального сна и на первой и второй стадиях медленноволнового сна выявлены эпизоды повышенной вариабельности кардиоритма. Однако на второй и четвертой стадиях медленного сна у пациенток с избыточной массой тела регистрировались эпизоды относительной стабильности ЧСС.

Выявлены статистически значимые различия в максимальных и минимальных показателях частоты сердечных сокращений во сне у женщин I клинической группы, которые наряду с нарушениями дыхания во время сна неизбежно будут способствовать формированию акушерских осложнений уже на самых ранних этапах плодоматеринских отношений (табл. 2).

Показатели дыхания у женщин I клинической группы характеризовались значительным числом эпизодов храпа, индексов «апноэ/гипопноэ сна» числа и продолжительности периодов десатураций в течение сна, что указывало на наличие гипоксемии у женщин с избыточной массой тела. Формирование десатураций у женщин I клинической группы являлось прямым следствием нарушения дыхания по типу «обструктивного апноэ сна». На фоне этих процессов отмечается формирование нарушений структуры ночного сна с развитием депривации глубоких фаз сна, одной из основных причин которой являются дисфункциональные изменения гормонпродуцирующей функции у женщин с избыточной массой тела.

У женщин с избыточной массой тела отмечалось статистически значимое снижение ЧСС при поверхностном сне, свидетельствовавшее о преобладании влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Таблица / Table 1

**Показатели тестов для изучения особенностей сомнологического статуса у женщин с избыточной и нормальной массой тела при амби-латеральном поведенческом профиле асимметрий (прегравидарный период ( $M \pm m$ ))**  
**Indicators of tests for studying the features of somnological status in women with excess weight and normal body weight with an ambilateral behavioral profile of asymmetries (preconception period ( $M \pm m$ ))**

Тесты для изучения сомнологического статуса <i>Tests to study the immunological status</i>	Группы обследуемых женщин <i>Groups of surveyed women</i>		p
	I группа (n=135) <i>Group I (n=135)</i>	II группа (n=156) <i>Group II (n=156)</i>	
Анкета качества сна <i>Sleep Quality Questionnaire</i>	17,1±2,1	24,5±1,9	<b>0,04129</b>
Анкета синдрома «апноэ/гипопноэ сна» <i>Sleep apnea/hypopnea questionnaire</i>	7,9±1,8	2,0±1,3	<b>0,0453</b>
Шкала сонливости ( <i>Epworth</i> ) <i>Sleepiness scale (Epworth)</i>	6,4±1,2	3,7±0,3	<b>0,0306</b>

**Примечание:**  $p < 0,05$  — статистически обоснованные различия между группами.

**Note:**  $p < 0.05$  — statistically valid differences between groups.

Таблица / Table 2

**Особенности функциональной активности кардио-респираторной системы во время сна у женщин с избыточной и нормальной массой тела при амбилатеральном латеральном поведенческом профиле асимметрий (прегравидарный период) (Me (Q1-Q3))**

*Features of the functional activity of the cardio-respiratory system during sleep in women with excess weight and normal body weight with an ambilateral lateral behavioral profile of asymmetries (preconception period) (Me (Q1-Q3))*

Показатели кардиореспираторной системы женщин в процессе полисомнографического исследования <i>Parameters of the cardiorespiratory system of women in the process of polysomnographic study</i>	I группа (n=135) <i>Group I (n=135)</i>	II группа (n=156) <i>Group II (n=156)</i>	p
Средняя ЧСС в бодрствовании, уд./мин. <i>Average heart rate in wakefulness, beats / min</i>	82,0 [76,1-87,3]	75,2 [65,8-76,4]	0,0531
Средняя ЧСС во сне, уд./мин. <i>Average heart rate during sleep, bpm</i>	73,7 [68,3-79,1]	65,1 [59,4-70,6]	0,0632
Минимальная ЧСС, уд./мин. <i>Minimum heart rate, bpm</i>	64,9 [59,3-84,6]	50,2 [65,4-75,3]	<b>0,0458</b>
Максимальная ЧСС, уд./мин. <i>Maximum heart rate, bpm</i>	139,0 [97,0-138,5]	92,3 [116,4-125,2]	<b>0,0315</b>
Средняя ЧСС в поверхност. сне (1st+2st), уд./мин. <i>Average heart rate in superficial sleep (1st + 2st), bpm</i>	58,3 [52,7-69,8]	64,9 [59,5-76,3]	0,2371
Средняя ЧСС в дельта-сне (3st+4st), уд./мин. <i>Average heart rate in delta sleep (3st + 4st), bpm</i>	67,2 [60,7-73,8]	60,4 [58,2-69,9]	0,2421
Средняя ЧСС в ПФС, уд./мин. <i>Average heart rate in Paradoxical sleep phase, bpm</i>	81,6 [75,3-87,4]	72,2 [69,7-77,5]	0,4257
Индекс апноэ <i>Apnea index</i>	2,8 [0,9-3,5]	0,7 [0,4-0,8]	<b>0,0444</b>
Индекс апноэ/гипопноэ <i>Apnea/hypopnea index</i>	10,6 [8,5-11,4]	3,9 [1,6-4,3]	<b>0,0263</b>
Минимальное насыщение крови кислородом, % <i>Minimum blood oxygen saturation, %</i>	87,1 [86,4-89,7]	95,6 [92,5-99,1]	0,0252
Длительность десатураций, сек. <i>Duration of desaturations, sec</i>	136,4 [108,2-144,8]	30,1 [25,9-46,3]	<b>0,0069</b>
Количество эпизодов храпа <i>Number of episodes of snoring</i>	514,7 [349,1-583,5]	85,6 [68,3-97,9]	<b>0,0072</b>

**Примечание:** p<0,05 — статистически обоснованные различия между группами.

**Note:** p<0.05 — statistically valid differences between groups.

При анализе структуры сна по данным полисомнографического ЭЭГ выявлено увеличение длительности первой и второй стадий сна при уменьшении общей продолжительности фаз медленного и быстрого сна на фоне снижения качества сна у женщин в I клинической группе.

Кроме этого, у женщин I клинической группы отмечалось снижение представленности фаз быстрого сна при увеличении длительности эпизодов бодрствования в течение ночи. Количество циклов сна у женщин основной и контрольной групп значимо не различалось и составило в среднем 5 циклов (p=0,07). Однако имелись

различия в длительности циклов: у женщин I группы наиболее продолжительным был второй цикл (p=0,03), у женщин II группы — третий цикл (p=0,04). В процессе оценки соотношения фаз в циклах. При анализе соотношения фаз в циклах сна обнаружено, что у женщин I клинической группы во всех циклах сна преобладала медленноволновая фаза, однако выраженность медленноволновой фазы за счёт поверхностного сна в четвертом и пятом циклах была больше, а парадоксальной фазы — меньше, чем у пациенток контрольной группы. Пациенток II клинической группы в первых трёх циклах

преобладала медленноволновая фаза, в то время как в четвертом и пятом циклах доминировала парадоксальная фаза, то есть в первых трёх циклах сна в медленноволновой фазе преобладали его глубокие стадии, в то время как в четвертом и пятом циклах сна — поверхностные стадии сна.

Для женщин с амби-ЛППА и избыточной массой тела были характерны наименьшие значения сегментации медленноволновой фазы сна и наибольшие — быстроволновой фазы сна по сравнению с женщинами, имевшими нормальные показатели массы тела, у которых регистрировались максимальные значения сегментации обеих фаз сна.

### Обсуждение

Полученные результаты позволяют расширить представление о формировании метаболических нарушений у женщин, обуславливающих избыточную массу тела: по-видимому, именно более выраженная вовлеченность правополушарных обмен-ассоциированных структур головного мозга при смешанном (амбидекстральном) типе ЛППА в регуляторные процессы в женском организме определяет преобладание анаболических процессов и избыточный набор веса на прегравидарном этапе и большую частоту ГСД на собственно гравидарном этапе у женщин с данной латеральной конституцией. Аналогичные данные были получены Н.В. Палиевой (2018) [3], доказавшей в процессе исследования механизмов центральной регуляции обмена у беременных, что наибольшая частота метаболических нарушений регистрируется при амбилатеральной и левосторонней локализациях плаценты у женщин-правшей, что создаёт предпосылки для амбидекстрии в женском организме и в результате чего также отмечается активация правого обмен-ассоциированного полушария, способствующая значительному увеличению числа случаев метаболических «срывов», вплоть до развития ГСД, отмечается усиление активности стресслиберирующих подсистем женского организма, увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, потенцируется эндотелиальная дисфункция и развивается целый ряд акушерских осложнений.

Выявленный у беременных диабет-ассоциированный латеральный фенотип в процессе тестового типирования помог существенно сузить исследовательский спектр женщин группы риска (избыточная масса тела) по ГСД, поскольку в этой группе имеется категория женщин, у которых ГСД всё же не манифестируется, равно как и при нормальной массе тела имеются случаи ГСД.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о возможности выявления категории женщин с наибольшим риском по развитию ГСД у женщин с избыточной массой тела с использованием латерального типирования. Для этого ещё до наступления беременности необходимо при помощи нетрудоемкого теста выявлять женщин с диабет-ассоциированным фенотипом (амби-ЛППА), у обладательниц которого в 2,7 раза чаще по сравнению с другими типами ЛППА развивается ГСД на последующих этапах уже наступившей беременности. Для понимания патогенетических механизмов формирования ГСД большое значение имеют полученные результаты о нарушениях сна у женщин с избыточной массой тела при амби-ЛППА на прегравидарном этапе, являющихся, с одной стороны, результатом гормональных сдвигов на фоне уже имеющихся метаболических и вегетативных отклонений у женщин, планирующих беременность, с другой стороны, выступающих в виде «триггера» функциональных нарушений как при манифестации ГСД, так и при формировании акушерских осложнений (плацентарная дисфункция, задержка роста плода, дистресс плода, преэклампсия и т. д.), обусловленных нарастающей гипоксемией в материнском организме на фоне синдрома «обструктивного апноэ сна», что неизбежно будет способствовать развитию дистресса плода и ухудшению показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

В связи с полученными данными очевидна необходимость дальнейшей разработки способов коррекции сомнологических нарушений у женщин с избыточной массой тела на этапе планирования беременности с целью профилактики ГСД и связанных с ним сопутствующих акушерских осложнений.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей. Под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Ajlamazyan E.K., ed. *Saharnyj diabet i reproduktivnaya sistema zhenshchiny: rukovodstvo dlya vrachej*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).
2. Айламазян Э.К., Евсюкова И.И., Ярмолинская М.И. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(1):85-91. Aulamazyan E.K., Evsyukova I.I., Yarmolinskaya M.I. The role of melatonin in development of gestational diabetes mellitus. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;67(1):85-91. doi: 10.17816/JOWD67185-91
3. Палиева Н.В., Боташева Т.Л., Хлопонина А.В., Заводнов О.П., Железнякова Е.В., Ганиковская Ю.В. Влияние морфо-функциональных асимметрий системы "мать - плацента - плод" на метаболический гомеостаз при беременности. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*. 2018;(4):63-70. Palieva N.V., Botasheva T.L., Khloponina A.V., Zavodnov O.P., Zheleznyakova E.V., Ganikovskaya Yu.V. Effect of morpho-functional asymmetries of the mother - placenta - fetus system on metabolic homeostasis during pregnancy. *The Bulletin of Adyghe State University: Internet Scientific Journal*. 2018;(4):63-70. (In Russ.). eLIBRARY ID: 37024359
4. Боташева Т.Л., Палиева Н.В., Хлопонина А.В., Васильева В.В., Железнякова Е.В., и др. Пол плода в формировании гестационного сахарного диабета и эндотелиальной дисфункции. *Акушерство и гинекология*. 2020;(9):56-64. Botasheva T.L., Palieva N.V., Khloponina A.V., Vasiljeva V.V., Zheleznyakova E.V., et al. Fetal sex in the development of gestational diabetes mellitus and endothelial dysfunction. *Obstetrics and gynecology*. 2020;(9):56-64 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.56-64>

5. Оразмурадов А.А., Ахматова А.Н., Аракелян Г.А., Савенкова И.В., Минаева А.В. Ожирение и гестационное увеличение массы тела в развитии гестационного сахарного диабета и его осложнений. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2020;8(3(29)):86-89. Orazmuradov A.A., Akhmatova A.N., Arakelyan G.A., Savenkova I.V., Minaeva A.V. Obesity and gestational weight gain in the development of gestational diabetes mellitus and its complications. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2020;8(3(29)):86-89. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13013>
6. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. *Клинические практики. Перспективы.* Под ред. В.Е. Радзинского, Т.Л. Боташевой, Г.А. Койташ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. Radzinskij V.E., Botasheva T.L., Koitash G.A., eds. *Ozhirenie. Diabet. Beremennost'. Versii i kontraversii. Klinicheskie praktiki. Perspektivy.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.).
7. Ходжаева З.С., Снеткова Н.В., Муминова К.Т., Горина К.А., Абрамова М.Е., Есаян Р.М. Особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом. *Акушерство и гинекология.* 2020;7:47-52. Khodzhaeva Z.S., Snetkova N.V., Muminova K.T., Gorina K.A., Abramova M.YE., Esayan R.M. Clinical characteristics of pregnancy in women with gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;7:47-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.7.47-52>
8. Абрамова М.Е., Ходжаева З.С., Горина К.А., Муминова К.Т., Горюнов К.В., и др. Гестационный сахарный диабет: скрининг и диагностические критерии в ранние сроки беременности. *Акушерство и гинекология.* 2021;5:25-32. Abramova M.E., Khodzhaeva Z.S., Gorina K.A., Muminova K.T., Goryunov K.V., et al. Gestational diabetes mellitus: screening and diagnostic criteria in early pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2021(5):25-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.25-32>
9. Капустин Р.В., Коптева Е.В., Алексеенкова Е.Н., Цыбук Е.М., Аржанова О.Н. Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом. *Доктор.Ру.* 2021;20(6):46-52. Kapustin R.V., Kopteva E.V., Alexeenkova E.N., Tsybuk E.M., Arzhanova O.N. Analysis of risk factors and perinatal mortality structure in pregnant patients with diabetes mellitus. *Doktor.Ru.* 2021;20(6):46-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-46-52>
10. Матейкович Е.А. Неблагоприятные исходы беременности и гестационный сахарный диабет: от исследования НАРО к современным данным. *Акушерство и гинекология.* 2021;2:13-20. Mateykovich E.A. Adverse pregnancy outcomes and gestational diabetes: from the hapo study to current data. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;2:13-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.13-20>
11. Денисов А.А., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Давыденко Н.Б. Патогенетические подходы в прогнозировании преэклампсии с позиции липидного обмена. *Лечение и профилактика.* 2022;12(2):33-38. Denisov A.A., Bashmakova N.V., Tretyakova T.B., Davydenko N.B. Pathogenetic approaches to predicting preeclampsia from the perspective of lipid metabolism. *Lechenie i profilaktika.* 2022;12(2):33-38. (In Russ.). eLIBRARY ID: 49300693
12. Боташева Т.Л., Рымашевский А.Н., Фабрикант А.Д., Петров Ю.А., Палиева Н.В., и др. Особенности гликемического статуса, про- и контринсулярных факторов у беременных с гестационным сахарным диабетом в зависимости от половой принадлежности плода. *Главный врач Юга России.* 2022;1(82):6-9. Botasheva T.L., Rymashevsky A.N., Fabrikant A.D., Petrov Yu.A., Palieva N.V., et al. Features of the glycemic status, pro- and contrinsular factors in pregnant women with gestational diabetes mellitus, depending on the gender of the fetus. *Glavnyj vrach YUga Rossii.* 2022;1(82):6-9. (In Russ.). eLIBRARY ID: 47918117
13. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia.* 2017;60(4):636-644. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4206-6>
14. Akkurt MO, Turan OM, Crimmins S, Harman CR, Turan S. Increased fetal epicardial fat thickness: A novel ultrasound marker for altered fetal metabolism in diabetic pregnancies. *J Clin Ultrasound.* 2018;46(6):397-402. <https://doi.org/10.1002/jcu.22602>
15. Chu AHY, Yuan WL, Loy SL, Soh SE, Bernard JY, et al. Maternal height, gestational diabetes mellitus and pregnancy complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;178:108978. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108978>
16. Shi P, Liu A, Yin X. Association between gestational weight gain in women with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):508. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03982-4>
17. Тажетдинов Е.Х., Костин И.Н., Ли К.И., Аршинова О.В., Чепорева О.Н., и др. Перспективы раннего скрининга гестационного сахарного диабета. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2020;8(3(29)):90-94. Tazhetdinov E.KH., Kostin I.N., Li K.I., Arshinova O.V., Cheporeva O.N., et al. Prospects for early screening for gestational diabetes. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2020;8(3(29)):90-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13014>
18. Главнова О.Б., Шельгин М.С., Салухова А.В. Гестационный сахарный диабет: профилактика репродуктивных потерь. *Фарматека.* 2021;28(4):34-37. Glavnova O.B., Shelygin M.S., Saluhova A.V. Gestacionnyj saharный diabet: profilaktika reproduktivnyh poter'. *Farmateka.* 2021;28(4):34-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.34-37>
19. Boriboohirunsarn D. Second trimester weight gain > 7 kg increases the risk of gestational diabetes after normal first trimester screening. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(3):462-467. <https://doi.org/10.1111/jog.13231>
20. Phelan S, Jelalian E, Coustan D, Caughey AB, Castorino K, et al. Protocol for a randomized controlled trial of pre-pregnancy lifestyle intervention to reduce recurrence of gestational diabetes: Gestational Diabetes Prevention/Prevención de la Diabetes Gestacional. *Trials.* 2021;22(1):256. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05204-w>
21. Ковальзон В.М., Долгих В.В. Регуляция цикла бодрствование-сон. *Неврологический журнал.* 2016;21(6):316-322. Koval'zon V.M., Dolgikh V.V. Regulation of sleep-wakefulness cycle. *Neurologicheskij Zhurnal (Neurological Journal).* 2016;21(6):316-322. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6-316-322>
22. *Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Веина и Я.И. Левина.* Под ред. Полуэктова М.Г. М.: «Медфорум»; 2016. Poluektova M.G., ed. *Somnology and Sleep Medicine. National Manual in Memory of A.M. Vein and Y.I. Levin.* Moscow:

- Medforum; 2016. (in Russ.).
23. Бурчаков Д.И., Полуэктов М.Г., Кузнецова И.В. Современные возможности коррекции нарушений сна у беременных. *Лечебное дело*. 2022;1:57-65.  
Burchakov D.I., Poluektov M.G., Kuznetsova I.V. Sleep Disorders in Pregnancy: Current Options for Management. *Лечебное дело*. 2022;1:57-65. (in Russ.).  
<https://doi.org/10.24412/2071-5315-2022-12486>
24. Stone PR, Burgess W, McIntyre J, Gunn AJ, Lear CA, et al. An investigation of fetal behavioural states during maternal sleep in healthy late gestation pregnancy: an observational study. *J Physiol*. 2017;595(24):7441-7450.  
<https://doi.org/10.1111/JP275084>
25. Saadati F, Sehhatie Shafaei F, Mirghafourvand M. Sleep quality and its relationship with quality of life among high-risk pregnant women (gestational diabetes and hypertension). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(2):150-157.  
<https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1277704>
26. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г., Рунова Г.Е., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):112-124.  
Tsvetkova E.S., Romantsova T.I., Poluektov M.G., Runova G.E., Glinkina I.V., Fadeev V.V. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):112-124. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.14341/omet12279>
27. Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 6th ed. Philadelphia. Elsevier; 2017.
28. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Сон и нарушения метаболизма. *РМЖ*. 2017;22:1641-1645.  
Misnikova I.V., Kovaleva YU.A. Son i narusheniya metabolizma. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2017;22:1641-1645. (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 32244016
29. Хабаров С.В., Стерликова Н.А. Мелатонин и его роль в циркадной регуляции репродуктивной функции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022;29(3):17-31.  
Khabarov S.V., Sterlikova N.A. Melatonin and its role in circadian regulation of reproductive function (Literature Review). *Journal of new Medical Technologies*. 2022;29(3):17-31. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.24412/1609-2163-2022-3-17-31>
30. Ding F, O'Donnell J, Xu Q, Kang N, Goldman N, Nedergaard M. Changes in the composition of brain interstitial ions control the sleep-wake cycle. *Science*. 2016;352(6285):550-5.  
doi: 10.1126/science.aad4821
31. Román-Gálvez RM, Amezcua-Prieto C, Salcedo-Bellido I, Martínez-Galiano JM, Khan KS, Bueno-Cavanillas A. Factors associated with insomnia in pregnancy: A prospective Cohort Study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;221:70-75.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.007>
32. Голоков В.А., Шнайдер Н.А., Николаева Т.Я., Голокова Е.А., Москалева П.В., Насырова Р.Ф. Нарушение сна и беременность (анализ литературы). *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. 2019;2(15):81-93.  
Golokov V.A., Schnider N.A., Nikolaeva T.Ya., Golokova E.A., Moskaleva P.V., Nasyrova R.F. Sleep disorders and pregnancy (review of literature). *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M. K. Ammosova. Seriya: Medicinskie nauki*. 2019;2(15):81-93. (In Russ.)  
[https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.2\(15\).31316](https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.2(15).31316)
33. Мадаева И.М., Протопопова Н.В., Сахьянова Н.Л., Бердина О.Н., Семенова Н.В., и др. Синдром обструктивного апноэ сна, беременность и состояние плода. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(4- 2):103- 109.  
Madaeva IM, Protopopova NV, Sakhyanova NL, Berdina ON, Semenova NV, et al. Sleep apnea syndrome, pregnancy and fetal condition. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4- 2):103- 109. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.17116/jnevro2021121402103>
34. Bublitz MH, Monteiro JF, Caraganis A, Martin S, Parker J, et al. Obstructive Sleep Apnea in Gestational Diabetes: A Pilot Study of the Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(1):87-93.  
<https://doi.org/10.5664/jcsm.6888>
35. Лобанов С.А. Морфофункциональная асимметрия мозга. *Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы*. 2011;2(25):73-88.  
Lobanov S.A. Morfofunkcional'naya asimmetriya mozga. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. M. Akmully*. 2011;2(25):73-88. (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 21236307
36. Брагина И.И., Доброхотова Т.А. *Функциональные асимметрии человека*. М.: «Медицина»; 1988.  
Bragina I.I., Dobrohotova T.A. *Funkcional'nye asimmetrii cheloveka*. М.: «Medicina»; 1988. (In Russ.)
37. Черноситов А.В., Орлов В.И., Васильева В.В. Функциональная межполушарная асимметрия мозга – как объект репродуктивного системогенеза. В книге: *Руководство по функциональной межполушарной асимметрии*. М.: Научный мир; 2009.  
CHernositov A.V., Orlov V.I., Vasil'eva V.V. Funkcional'naya mezhpulusharnaya asimmetriya mozga – kak ob'ekt reproduktivnogo sistemogeneza. In: *Rukovodstvo po funkcional'noj mezhpulusharnoj asimmetrii*. Moscow: Nauchnyj mir; 2009. (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 35080017
38. Черноситов А.В. *Функциональная асимметрия мозга: медико-биологические, психологические и социально-педагогические аспекты*. Издание 2-е дополн. Р/Д.: Издательство ИПО ПИ ЮФУ; 2011.  
CHernositov A.V. *Funkcional'naya asimmetriya mozga: mediko-biologicheskie, psihologicheskie i social'no-pedagogicheskie aspekty*. Izdanie 2-e dopoln. Rostov-na-Donu: Izdatel'stvo IPO PI YUFU; 2011. (In Russ.)
39. Пантелеева А.М., Бердичевская Е.М. Особенности проявлений симметрии-асимметрии при статической нагрузке у футболистов-правшей. *Ресурсы конкурентоспособности спортсменов: теория и практика реализации*. 2020;1:205-207.  
Panteleeva A.M., Berdichevskaya E.M. Osobennosti proyavleniy simmetrii-asimmetrii pri staticheskoy nagruzke u futbolistov-pravshej. *Resursy konkurentosposobnosti sportsmenov: teoriya i praktika realizacii*. 2020;1:205-207. (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 44407152

**Информация об авторах**

**Боташева Татьяна Леонидовна**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, t\_botasheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>.

**Дериглазова Ольга Ивановна**, врач эндокринолог ГБУ РО «ЦРБ» в Морозовском районе Ростовской области; врач акушер-гинеколог ГБУ РО «ЦРБ» в Обливском районе Ростовской области, Россия, deriglazova19881@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0001-6008-9359>.

**Лебеденко Elizaveta Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, lebedenko08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>.

**Железнякова Елена Васильевна**, к.м.н., научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, elena.Gel.1961@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>.

**Заводнов Олег Павлович**, к.б.н., научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ozz2007@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>.

**Желтецкая Виктория Юрьевна**, врач-терапевт участковый, ГБУ РО Городская поликлиника 1, Ростов-на-Дону, Россия, Zheltetskayav@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5483-6880>.

**Улькина Анастасия Александровна**, студентка 6 курса 116 группы лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, nas.ulkina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7264-5495>.

**Вклад авторов**

Т.Л. Боташева — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

О.И. Дериглазова — получение и анализ данных;

Е.Ю. Лебеденко — разработка дизайна исследования;

Е.В. Железнякова — анализ данных, написание текста рукописи;

О.П. Заводнов — анализ данных, написание текста рукописи;

В.Ю. Желтецкая — обзор публикаций по теме статьи;

А.А. Улькина — обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарность**

Авторы выражают благодарность А.Ю. Ильину за помощь в статистической обработке данных при написании статьи.

**Information about the authors**

**Tatyana L Botasheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Principal Research Scientist, Department of Obstetrics and Gynecology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, t\_botasheva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5136-1752>

**Olga. I. Deriglazova**, doctor endocrinologist "Central district hospital" in the Morozovsky district, Rostov region, Russia; "Central district hospital" in the Oblivsky district, Rostov region, Russia, deriglazova19881@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0001-6008-9359>.

**Elizaveta Yu. Lebedenko**, MD, PhD, Professor of the Chair of obstetrics and gynecology №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, lebedenko08@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>.

**Elena V. Zheleznyakova**, PhD, Research, Obstetrics and Gynecology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, elena.Gel.1961@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-6387>.

**Oleg P. Zavodnov**, PhD in Biology, Researcher, Obstetrics and Gynecology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ozz2007@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9555-2267>.

**Victoria Yu. Zheltetskaya**, Doctor of medicine, CBI Rostov region municipal polyclinic 1, Rostov-on-Don, Russia, Zheltetskayav@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5483-6880>.

**Anastasia A. Ulkina**, student of the 6th year of the 11b group of the medical faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, nas.ulkina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7264-5495>.

**Authors' contribution**

T.L. Botasheva — research design development; writing the text of the manuscript;

O.I. Deriglazova — obtaining and analysis of the data;

E.Yu. Lebedenko — research design development;

E.V. Zheleznyakova — analysis of the data; writing the text of the manuscript;

O.P. Zavodnov — analysis of the data; writing the text of the manuscript;

V. Yu. Zheltetskaya — review of publications on the topic of the article;

A.A. Ulkina — review of publications on the topic of the article.

**Conflict of interest**

Authors declares no conflict of interest.

**Acknowledgements**

The authors are grateful to Alexander Y. Ilyin for help in the data's statistical processing during writing an article

Поступила в редакцию / Received: 17.02.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 21.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 18.03.2023

Оригинальная статья

УДК: 616.14.002:618.2/.3:618.14-006

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-36-43>

## Роль хронического эндометрита в аспекте привычного невынашивания беременности у пациенток с аденомиозом

Е.И. Кравцова<sup>1</sup>, И.Н. Лукошкина<sup>1</sup>, Л.Б. Мирошниченко<sup>2</sup>, Ю.В. Никогда<sup>1</sup>, И.И. Кравцов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

<sup>2</sup>Клиника Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Россия

Автор, ответственный за переписку: Елена Иосифовна Кравцова, [luzum69@mail.ru](mailto:luzum69@mail.ru)

**Аннотация.** Цель: выявить наличие хронического эндометрита и его совокупной роли в формировании репродуктивных потерь у пациенток с аденомиозом. **Материалы и методы:** обследована 101 женщина репродуктивного возраста с аденомиозом II степени и Елена Иосифовна привычным невынашиванием. Группу сравнения (II группа) составили 49 пациенток с аденомиозом II степени без наличия в анамнезе ранних репродуктивных потерь. Контрольную группу (III группа) составили 50 здоровых пациенток. С целью диагностики хронического эндометрита проведено комплексное иммуногистохимическое исследование экспрессии специфических иммунологических маркеров хронического эндометрита (натуральных киллеров CD56, В-клеток (CD20), плазматических клеток (CD138) и активированных лимфоцитов (HLA-DR) с антителами и определение макрофагов CD68. Для определения видов и количества микробиоты эндометрия применяли полимеразную цепную реакцию в режиме «real-time» (ПЦР). Статистическую обработку данных проводили в среде пакета STATISTICA. **Результаты:** несмотря на отсутствие патогенной и условно патогенной микрофлоры, по результатам микробиологического исследования из влагалища и цервикального канала всех обследуемых пациенток были получены статистически значимые различия по частотам обнаружения различных таксонов микробиоты из полости матки. У пациенток с репродуктивными потерями на фоне аденомиоза имелись микробиологические и иммуногистохимические признаки хронического эндометрита умеренной и слабой степени выраженности. Наличие совокупного с аденомиозом хронического эндометрита способствует возникновению выраженных эндотелиальных дисфункций, в итоге приводящих к нарушению репродуктивной функции. **Заключение:** схожая симптоматика аденомиоза и ХЭ, достоверная ассоциация аденомиоза с ХЭ у пациенток с привычным невынашиванием требуют включения в объём предгравидарного обследования иммуногистохимического и микробиологического исследования эндометрия даже при наличии отрицательных результатов микробиологического исследования цервикального канала.

**Ключевые слова:** аденомиоз, хронический эндометрит, привычное невынашивание, беременность, роды.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Кравцова Е.И., Лукошкина И.Н., Мирошниченко Л.Б., Никогда Ю.В., Кравцов И.И. Роль хронического эндометрита в аспекте привычного невынашивания беременности у пациенток с аденомиозом. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(2):36-43. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-36-43

## The role of chronic endometritis in the aspect of habitual miscarriage in patients with adenomyosis

E.I. Kravtsova<sup>1</sup>, I.N. Lukoshkina<sup>1</sup>, Y.V. Nicogda<sup>1</sup>, L.B. Miroshnichenko<sup>2</sup>, I.I. Kravtsov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup>Clinic of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Elena I. Kravtsova, [luzum69@mail.ru](mailto:luzum69@mail.ru)

**Abstract. Objective:** to identify the presence of chronic endometritis in patients with adenomyosis and its cumulative role in the formation of reproductive losses. **Materials and methods:** 101 women of reproductive age with grade II adenomyosis and habitual miscarriage were examined. The comparison group (group 2) consisted of 49 patients with grade II adenomyosis without a history of early reproductive losses. The control group (group 3) consisted of 50 healthy patients. In order to diagnose chronic endometritis, a comprehensive immunohistochemical study of the expression of specific immunological markers of chronic endometritis (natural killer CD56, B cells (CD20), plasma cells (CD138) and activated lymphocytes (HLA-DR) with antibodies and the determination of CD68 macrophages was carried out. Polymerase chain reaction in the “real-time” mode (PCR) was used to determine the types and amount of endometrial microbiota. Statistical data processing was carried out in the environment of the STATISTICA package. **Results:** despite the absence of pathogenic and conditionally pathogenic microflora, according to the results of microbiological examination from the vagina and cervical canal of all examined patients, statistically

significant differences in the detection frequencies of various microbiota taxa of crops from the uterine cavity were obtained. Patients with reproductive losses on the background of adenomyosis had microbiological and immunohistochemical signs of chronic endometritis of moderate and mild severity. The presence of chronic endometritis combined with adenomyosis contributes to the occurrence of pronounced endothelial dysfunctions, eventually leading to a violation of reproductive function in patients with a combination of HE and adenomyosis. **Conclusion:** The similar symptoms of adenomyosis and CE, a reliable association of adenomyosis with CE in patients with habitual miscarriage requires the inclusion of immunohistochemical and microbiological examination of the endometrium in the volume of pre-gravidar examination, even if there are negative results of microbiological examination of the environment of the cervical canal.

**Keywords:** adenomyosis, chronic endometritis, habitual miscarriage, pregnancy, childbirth.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Kravtsova E.I., Lukoshkina I.N., Nicogda Y.V., Miroshnichenko L.B., Kravtsov I.I. The role of chronic endometritis in the aspect of habitual miscarriage in patients with adenomyosis. Medical Herald of the South of Russia. 2023;14(2):36-43. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-36-43

### Введение

В течение последних лет проведён ряд отечественных, общенациональных и международных исследований, доказывающих влияние аденомиоза на течение спонтанной или полученной с помощью применением методов экстракорпорального оплодотворения беременности. У пациенток с аденомиозом отмечены значительно более высокие в сравнении с общепопуляционными показатели частоты преждевременных родов (41,7% против 12,5%), гипертензионных расстройств (25,6% против 4,1%), преждевременного излития околоплодных вод (19,4% против 4,2%), малого веса для гестационного возраста (33,3% против 5,4%), неправильного предлежания плода (27,8% против 8,3%), кесарева сечения (58,3% против 24,3%) и послеродовых осложнений. [1,2,3,4,5]. Исследования Tamura H., Kishi H. et al. [6], проводивших многоцентровое ретроспективное обследование беременных с аденомиозом в Японии, показало, что наличие у пациентки аденомиоза связано с привычным выкидышем, невынашиванием беременности, истмико-цервикальной недостаточностью, преэклампсией и послеродовыми метритами. При этом, по данным ряда исследований, часть пациенток с аденомиозом при аналогичных степенях распространения могут иметь физиологически протекающую беременность и роды. [7]. Известные патогенетические аспекты аденомиоза частично могут объяснить формирование осложнений гестации. При аденомиозе наблюдается избыточная, но аномальная васкуляризация эндометрия, провоспалительный сдвиг цитокинового каскада в эндометрии с активацией местного и системного воспалительного ответа, повышенная продукция простагландинов, относительная гиперэстрогения, молекулярные патологические изменения в эндометрии, гипертрофия и гиперплазия мышечных волокон, которая развивается вслед за внедрением эндометриальных желез и стромы внутрь миометрия [8]. Все эти изменения на ранних сроках влияют на взаимодействие бластоцисты с эндометрием, способствуют развитию аномалий хориона и нарушениям моделирования спиральных артерий с формированием плацентарной дисфункции. В дальнейшем нарушение сократительной способности матки усугубляет частоту развития преждевременных родов и аномалий родовой деятельности. Однако не у всех пациенток с аденомиозом потенциальное влияние указанных выше патологических процессов приводит к раннему прерыванию беременности и формирует репродуктивные потери.

Аденомиоз и хронический эндометрит (ХЭ) имеют ряд общих патогенетических механизмов развития и клинических проявлений. Среди различных предложенных факторов, которые могут способствовать неблагоприятному репродуктивному исходу у женщин с аденомиозом, наличие персистирующего хронического эндометрита может быть дополнительным фактором, способным ухудшать гомеостаз и рецептивную среду эндометриального ложа. В этой связи заслуживают внимания данные авторов, утверждающих, что хроническое воспаление в рамках эндометриоза является основной причиной бесплодия и нарушения менструального цикла [9,10,11,12]. Основываясь на этих работах, посвящённых в том числе и вовлечению в механизм отторжения беременности внутриматочной микробной колонизации, мы предприняли исследование по выявлению ассоциации хронического эндометрита с аденомиозом и их совокупной роли в формировании репродуктивных потерь.

**Цель исследования** — выявить наличие хронического эндометрита и его совокупной роли в формировании репродуктивных потерь у пациентов с аденомиозом.

### Материалы и методы

В ходе проспективного когортного исследования согласно основной цели на базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии (Клиника ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ и ГБУЗ Роддом г. Краснодар) обследована 101 женщина репродуктивного возраста с привычным невынашиванием, ассоциированным с аденомиозом 2 степени (I группа). Группу сравнения (II группа) составили 49 пациенток с аденомиозом II степени без наличия в анамнезе ранних репродуктивных потерь. Контрольную группу (III группа) составили 50 здоровых пациенток, обследованных в рамках предгравидарной подготовки. Критерии включения: репродуктивный возраст (18–38 лет), наличие привычного невынашивания, наличие аденомиоза, подтверждённого ультразвуковым и МРТ исследованием согласно современным критериям FIGO (2018), а также результатами гистероскопического исследования.

Критерии невключения: возраст меньше 18 и старше 45 лет, другие возможные причины невынашивания беременности, соматическая патология, критически осложняющая течение беременности, острый и хронический метрит и сальпингоофорит в анамнезе, выявление инфекций, передающихся половым путем и патогенной

микрофлоры при микробиологическом исследовании содержимого влагалища и цервикального канала.

Включённые в исследование пациентки подписали добровольное информированное согласие в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Пациентки были обследованы по общепринятой схеме, включающей данные анамнеза жизни, акушерский и гинекологический анамнез, жалобы, общее клиническое и гинекологическое исследование. Для определения видов и количества микробиоты эндометрия применяли полимеразную цепную реакцию в режиме «real-time» (ПЦР), с использованием набора реагентов «Фемофлор-16», а также с определением наличия ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типа и цитомегаловируса методами ПЦР в режиме «real-time» с использованием наборов НПО ДНК-технология (Россия). Для исключения вероятности контаминации образцов из полости матки микрофлорой цервикального канала содержимое полости матки получали двухпросветным катетером проводником с использованием внутриматочной цитощетки (Uterobrush, Швеция). С целью диагностики хронического эндометрита проведено комплексное иммуногистохимическое исследование экспрессии специфических иммунологических маркеров хронического эндометрита (натуральных киллеров CD56, В-клеток (CD20), плазматических клеток (CD138) и активированных лимфоцитов (HLA-DR) с антителами к CD56 (123С3, Roche-Ventana), CD138 ((B-A38) CD-138/syndecan-1, Roche-Ventana), CD20 ((L26, Roche-Ventana), HLA-DR (CR3/43 BioSystems), определение макрофагов CD68 с помощью иммуногистостейнера Ventana BenchMark ULTRA, моноклональные антитела фирмы «Novocastra Lab. Ltd»). Образец эндометрия получали путем пайпель-биопсии эндометрия вакуумным шприцом типа «Пайпель», исследование проводили во предполагаемой средней секреторной фазе менструального цикла.

Статистическую обработку данных проводили в среде пакета STATISTICA. Для сравнения в группах пациентов средних значений показателей применялся параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрические критерии Краскера-Уоллиса, Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, Вилкоксона. Рассчитывали числовые характеристики показателей, такие как количество женщин в группах (N), среднее (M), стандартную ошибку среднего (m). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для анализа корреляционных связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. Статистическую значимость результатов анализа оценивали при уровне  $p < 0,001$ .

### Результаты

Возрастной диапазон пациенток колебался от 25 до 38 лет ( $32,8 \pm 3,9$  лет, с  $M_0 = 30$  лет). По возрасту группы были однородны. Средний возраст пациенток I группы составил  $32,5 \pm 4,1$  года с  $M_0 = 32$  года, II группы —  $32,8 \pm 1,9$  года с  $M_0 = 32$  лет, ( $p=0,14$ ;  $\chi^2=8,641$ ). Росто-весовые показатели в когорте обследованных наблюдались в пределах от 48 до 86,6 кг, рост — от 154 до 178 см, ИМТ — от 19,2 до 34,5 кг/м<sup>2</sup>. Достоверных различий, по данным показателям, в группах не выявлено ( $p=0,01$ ;  $\chi^2=9,654$ ).

Среди соматических заболеваний у пациенток с аденомиозом преобладала железодефицитная анемия ЖДА (52,6%), причём 12,6% случаев — анемия 2 степени. Количество выявленных пациенток с ЖДА в контрольной группе было статистически значимо меньше (10%),  $p = 0,04$ .

Наиболее частым симптомом аденомиоза явились обильные менструальные кровотечения (ОМК) с кровомазанием до и после менструации. Эта симптоматика отмечалась у 94,2% пациенток I группы и у 93% пациенток II группы, в группе контроля ОКМ отмечено не было ( $\chi^2=26,2$ ,  $p<0,001$ ,  $\chi^2=24,2$ ,  $p<0,001$ ).

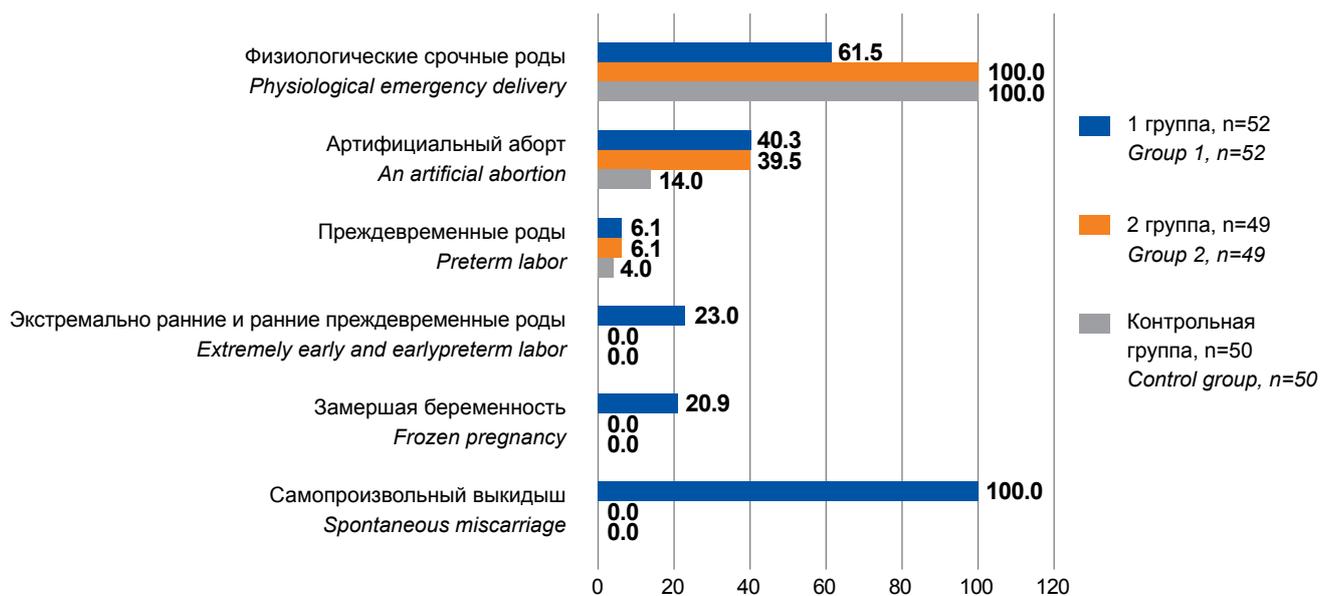


Рисунок 1. Акушерский анамнез у обследуемых пациенток, %  
 Figure 1. Obstetric anamnesis in the examined patients, %

Дисменорея с момента менархе отмечена у 86,5% пациенток в I группе преимущественно средней тяжести (47,3%). Во II группе дисменорея выявлена у 79,6%, преимущественно лёгкой степени (65,3%). В контрольной группе частота дисменореи составила 16% ( $\chi^2=7,86$ ,  $p<0,05$ ) и оценивалась пациентками как лёгкая.

Как уже отмечалось, из исследования были намеренно исключены пациентки с наличием в анамнезе острых и хронических метроэндометритов и сальпингооофоритов. Из гинекологических инфекционных заболеваний у пациенток с аденомиозом в анамнезе зарегистрированы рецидивирующие вагиниты (26,3%) и ИППП (хламидии, *Mycoplasma genitalium*, трихомонады, уреоплазма) (28,4%). В группе контроля данные заболевания встречались статистически значимо реже, ( $\chi^2=26,3$ ,  $p<0,001$ ).

В I группе основной патологией репродуктивного процесса у всех пациенток выступало привычное невынашивание и/или потери беременности в виде ранних и экстремально ранних преждевременных родов с неблагоприятным исходом для плода. При этом у части пациенток I группы (61,5%) первые роды закончились благополучно. Во II группе репродуктивных потерь в анамнезе не было. Частота поздних преждевременных родов в I и II группе статистически значимо не различалась, составив 6,1% (рис. 1).

В I группе отмечалось статистически значимо большее количество послеродовых осложнений — 80,8% ( $\chi^2=24,0$ ,  $p<0,001$ ), — сопровождавшихся выскабливанием полости матки и искусственных абортов после первых родов 40,3% ( $\chi^2=16,0$ ,  $p<0,001$ ). Первую беременность прервали 10 (19,2%) женщин ( $\chi^2=42,1$ ,  $p<0,001$ ). У пациенток контрольной группы (III группа) в анамнезе не было репродуктивных потерь, искусственные аборты после первых родов составили 14%, что статистически значимо отличалось от результатов как I, так и II

группы ( $\chi^2=12,2$ , и  $\chi^2=10,8$ ,  $p<0,001$  соответственно). Согласно данным литературы, высокая частота внутриматочных вмешательств и медикаментозного прерывания беременности могут быть отнесены к факторам развития аденомиоза [3].

Несмотря на наличие в анамнезе благополучно завершившихся беременностей, у пациенток с аденомиозом в I и во II группах статистически значимо чаще наблюдались те или иные осложнения гестации. Рвота беременных лёгкой степени как состояние, определяющее дезадаптацию организма матери к прогрессирующей беременности [13] отмечена более чем у половины (65,4%) пациенток I группы и у 42,9% пациенток II группы. Рвота средней тяжести и тяжёлая рвота наблюдалась у 5(8,2%) пациенток I группы (рис. 2). В группе контроля частота рвоты беременных лёгкой степени была достоверно значимо ниже и составила 26% ( $\chi^2=16,6$ ,  $p<0,001$ ). Угрожающий самопроизвольный выкидыш отягощал течение беременности у 88,5% беременных I группы и 24,5% беременных II группы. Угрожающие преждевременные роды в I группе отмечались статистически значимо чаще, составив 23,1%, ( $\chi^2=26,3$ ,  $p<0,001$ ). Напротив, плацентарная недостаточность с нарушением гемодинамики (ХПН с НГ) отмечена у 55,8% пациенток в I группе и у 42,9% пациенток II группы, что статистически значимо сопоставимо ( $\chi^2=1,68$ ,  $p=0,195$ ). Плацентарная недостаточность привела к задержке внутриутробного роста плода у 13,5% пациенток I группы и у 12,2% пациенток II группы ( $\chi^2=1,23$ ,  $p=0,165$ ). В обеих клинических группах обращала на себя внимание не имеющая межгрупповых отличий увеличенная частота умеренной преэклампсии (15,4 и 14,3%, соответственно I и II группы) ( $\chi^2=0,06$ ,  $p=0,79$ ) которая превышала общепопуляционные значения (2–8%) и составила достоверно значимую разницу ( $\chi^2=28,6$ ,  $p<0,001$ ) по сравнению с контрольной группой (4%) (рис. 2).

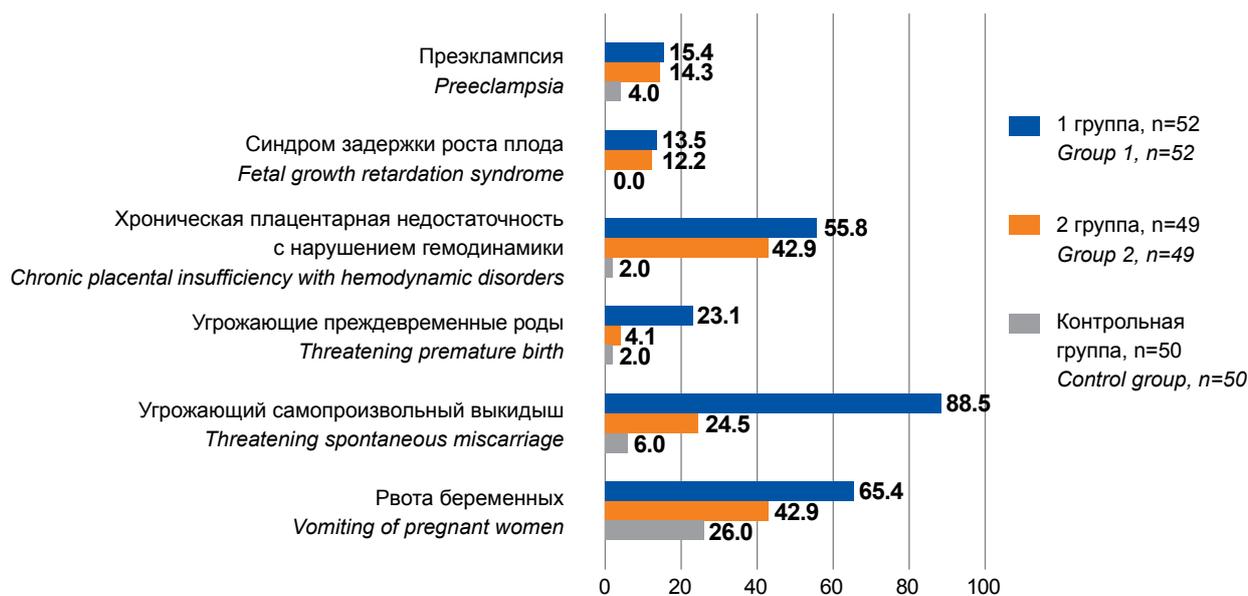


Рисунок 2. Осложнения беременности в анамнезе у обследуемых пациенток, %  
Figure 2. Pregnancy complications in the anamnesis in the examined patients, %

Микробиологическое исследование выявило наличие микрофлоры в эндометрии у 96% пациенток. При этом у 87,8% пациенток II группы и у 90% пациенток группы контроля была идентифицирована преимущественно нормальная микрофлора, представленная *Lactobacillus spp.* ( $\chi^2=0,03$ ,  $p=0,85$ ). В I группе частота выявления *Lactobacillus spp.* была статистически значимо ниже и составила 38,5%, ( $\chi^2=25,6$ ,  $p<0,001$ ). Общая бактериальная масса у пациенток контрольной группы составила в среднем  $10^{7,9}$  ГЭ/мл при относительном количестве лактобацилл  $10^{7,3}$  ГЭ/мл, что соответствовало -0,1(log) от ОБМ. У пациенток II группы ОБМ составила в среднем  $10^{7,2}$  ГЭ/мл при относительном количестве лактобацилл  $10^{6,9}$  ГЭ/мл, что соответствовало -0,1(log) от ОБМ. У пациенток I группы ОБМ составила в среднем  $10^{6,7}$  ГЭ/об, абсолютное количество лактобацилл —  $10^{3,3}$  ГЭ/мл, относительное количество лактобацилл — в среднем -2,3 (Log) от ОБМ.

Частота выявления других микроорганизмов во II группе и группе контроля была минимальна, составив не более 4–8 %. Среди облигатно-анаэробных организмов преобладали *Gardnerella vaginalis* и *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* и *Eubacterium spp.* Данные микроорганизмы выявлялись у пациенток в количестве, не превышающем  $10^4$  КОЭ/мл. *Atopobium vaginae*, микоплазмы, вирусы у пациенток II и контрольной групп отсутствовали.

У пациенток II группы в количестве, не превышающим  $10^4$  КОЭ/мл, были обнаружены факультативно-анаэробные микроорганизмы, представленные *Enterobacteriaceae spp.* (12,2% пациенток), *Staphylococcus spp.* (4,1% пациенток). *Candida spp.* (4,1%) были выявлены у 4,1% пациенток. Патогенные микроорганизмы и изучаемые вирусы у пациенток III группы выявлены не были. В целом, по состоянию микробного осеменения пациентки II и контрольной группы не имели значимых различий ( $\chi^2=0,04$ ,  $p=0,95$ ).

У пациенток I группы частота выявления условно-патогенных и патогенных микроорганизмов была статистически значимо выше, чем у пациенток без репродуктивных проблем (II группа) и группы контроля,  $p<0,001$ . В большинстве случаев преобладала факультативно-анаэробная микрофлора в количестве превышающим  $10^4$  КОЭ/мл представленная *Enterobacteriaceae spp.* (38,5%), *Streptococcus spp.* (15,4%), *Staphylococcus spp.* (36,5%) (табл. 1).

Облигатно-анаэробная микрофлора у 15,3% пациенток в количестве, превышающем  $10^4$  КОЭ/мл, была представлена *Gardnerella vaginalis* (I группа, 21,2% пациенток), *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* (17,3% пациенток), *Eubacterium spp.* (44,2% пациенток).

*Atopobium vaginae* была выявлена у 26,9% пациенток I группы. *Candida spp.*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* обнаружены в среднем у 14,5%

Таблица / Table 1

Частота выявления микроорганизмов в эндометрии по группам исследования, %  
 Frequency of detection of microorganisms in the endometrium by study groups, %

	1 группа n=52		2 группа n=49		3 группа (контроль), n=50	
	абс	%	абс	%	абс	%
<i>Lactobacillus spp.</i>	20	38,5	43	87,8	45	90,0
сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	24	46,2	6	12,2	5	10,0
<i>Eubacterium spp.</i>	23	44,2	3	6,1	2	4,0
<i>Staphylococcus spp.</i>	19	36,5	2	4,1	4	8,0
<i>Streptococcus spp.</i>	8	15,4	0	0,0	0	0,0
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	11	21,2	4	3,0	2	4,0
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	3	5,8	3	6,1	0	0,0
<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister spp.</i>	2	3,8	1	2,0	0	0,0
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	9	17,3	0	0,0	0	0,0
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	9	17,3	0	0,0	0	0,0
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	3	5,8	0	0,0	0	0,0
<i>Atopobium vaginae</i>	14	26,9	0	0,0	0	0,0
<i>Candida spp.</i>	9	17,3	2	4,1	2	4,0
<i>Mycoplasma hominis</i>	8	15,4	0	0,0	0	0,0
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	7	13,5	0	0,0	0	0,0
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3	5,8	0	0,0	0	0,0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3	5,8	0	0,0	0	0,0
Вирус простого герпеса 1/2 тип	10	19,2	0	0,0	0	0,0
Цитомегаловирус	5	9,6	0	0,0	0	0,0

пациенток. У 3 (5,8%) пациенток I группы в эндометрии были выявлены *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus 1/2 type* — у 10 (19,2%) пациенток, *Cytomegalovirus* — у 5 (9,6%) пациенток.

Данные нашего исследования подтверждают факт нестерильности полости матки с преобладающей контаминацией эндометрия лактобациллами у здоровых пациенток (III группа) и пациенток с аденомиозом в отсутствии репродуктивных потерь (II группа). Микробиота эндометрия у пациенток с аденомиозом и репродуктивными проблемами (I группа) характеризовалась значительным увеличением частоты выявления облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных и патогенных организмов, включая *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus* и *Cytomegalovirus*.

По результатам морфологического исследования у пациенток I группы наблюдалась картина эндометрия неполноценной стадии секреции с уменьшенным количеством пиноподий, что в сопоставлении с данными ИГХ исследования (экспрессия рецепторов к PgR и ER в железах и строме повышена для средней секреции) соответствует фазе ранней секреции, при этом экспрессия LIF была снижена на 40%. Во II группе десинхронизация секреторной фазы наблюдалась у половины пациенток, но при этом экспрессия LIF находилась в нормальных референсных значениях. Практически у половины пациенток

I группы (44,2%) и только у 5 (10,2%) пациенток II группы отмечалась строма неравномерной плотности с перемежающимися рыхлыми отечными участками и более компактными цитогенными участками, встречались очаги фиброза, микрокровоизлияния, спиральные артерии с утолщенной местами стенкой достигали поверхности, что в целом свидетельствует об очаговой задержке развития и сниженной рецептивности эндометрия, вероятно, сочетанного генеза (гормональный и воспалительный патогенетические моменты) (табл. 2).

Полученные данные гистологического исследования подтверждаются наличием у всех пациенток I группы иммуногистохимических показателей, верифицирующих хронический эндометрит умеренной степени выраженности. У 65,4% пациенток I группы выявлен аутоиммунный компонент воспалительного процесса, у 34,6% пациенток аутоиммунного компонента не наблюдалось. Анализ результатов иммуногистохимического исследования эндометрия показал статистически значимое увеличение числа макрофагов CD68+ у пациенток I группы  $5,9 \pm 1,4$  против  $2,1 \pm 0,8$  во II группе ( $\chi^2=12,3$ ,  $p<0,001$ ) с максимумом у пациенток с вирусно-бактериальной инфекцией. Во II группе ХЭ слабой выраженности верифицирован у 9 пациенток (18,3%), при этом у большинства (16,3%) отмечался аутоиммунный компонент ( $\chi^2=27,5$ ,  $p<0,001$ ) (табл. 3).

Таблица / Table 2

Результаты иммуногистохимического исследования биоптата эндометрия  
Results of immunohistochemical examination of endometrial biopsies

Данные иммуногистохимического исследования / Immunohistochemical study data	1 группа n=52 I group, n=52		2 группа n=49 2 group, n=49	
	abc	%	abc	%
Десинхронизация фазы менструального цикла Desynchronization of the menstrual cycle phase	52,0	100,0	24,0	49,0
Синхронизированная фаза менструального цикла Synchronized phase of the menstrual cycle	0,0	0,0	25,0	51,0
Хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом Chronic endometritis with an autoimmune component	34,0	65,4	8,0	16,3
Хронический эндометрит без аутоиммунного компонента Chronic endometritis without an autoimmune component	8,0	34,6	1,0	2,0

Таблица / Table 3

Иммуногистохимические критерии хронического эндометрита, выявленные в клинических группах  
Immunohistochemical criteria of chronic endometritis identified in clinical groups

Группы / Groups	CD56	CD138	CD20	HLA-DR	CD 68 (+)
I группа n=52 I group, n=52	23,3±12,5	2,5±1,8	4,4±1,2	3,1±1,1	5,9±1,4
II группа n=49 II group, n=49	12,8±5,2*	2,06±1,2	3,5±1,3*	1,9±0,9*	2,1±0,8*
Уровень значимости различий X <sup>2</sup> Significance level of differences X <sup>2</sup>	15,4	9,8	9,6	10,2	12,3
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

### Обсуждение

Проведённое предгравидарное обследование 101 пациентки с аденомиозом II степени позволило выявить ряд факторов, сопряжённых с проблемой привычного невынашивания и ранних репродуктивных потерь. Несмотря на отсутствие патогенной микрофлоры, по результатам микробиологического исследования содержимого влагалища и цервикального канала, у всех пациенток с репродуктивными потерями на фоне аденомиоза имелись иммуногистохимические признаки хронического эндометрита умеренной и слабой степени выраженности при наличии факультативно-анаэробной, облигатно-анаэробной и вирусной инвазии в эндометрии.

Предрасполагающим фактором в пенетрации микробных агентов в эпителиальный и стромальный покров слизистой оболочки матки у данных пациенток, очевидно, служила увеличенная частота внутриматочных вмешательств. Пациентки с аденомиозом, не имеющие в анамнезе репродуктивных потерь, в большинстве своём были негативны в отношении морфологических и иммуногистохимических признаков ХЭ или имели иммуногистохимические признаки аутоиммунного ХЭ слабой степени выраженности при отсутствии в эндометрии патогенной и условно патогенной микрофлоры. При этом течение беременности у данных пациенток, хотя и не сопровождалось

фатальными потерями, отличалось статистически значимым увеличением частоты гестационных осложнений, осложнений родовой деятельности и послеродового периода. Очевидно, известная активация макрофагального звена при аденомиозе [14], приводящая к формированию первичной и вторичной плацентарной дисфункции усиливается при взаимодействии с бактериальными эндотоксинами, белками клеточной стенки и вирусами с развитием гиперизбыточного провоспалительного цитокинового ответа. Таким образом, наличие совокупного с аденомиозом хронического эндометрита способствует возникновению выраженных эндотелиальных дисфункций в итоге приводящих к нарушению репродуктивной функции у пациенток с сочетанием ХЭ и аденомиоза.

### Заключение

Предгравидарная подготовка пациенток с аденомиозом требует индивидуального подхода в зависимости от акушерского и гинекологического анамнеза пациенток. Наличие схожей симптоматики аденомиоза и хронического эндометрита, достоверная ассоциация аденомиоза с ХЭ у пациенток привычными потерями беременности требует включения в объём предгравидарного обследования иммуногистохимического и микробиологического исследования эндометрия.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Габидулина Р.И., Купцова А.И., Кошельникова Е.А., Нухбала Ф.Р., Багирли Р.Р., и др. Аденомиоз: клинические аспекты, влияние на фертильность и исходы беременности. *Гинекология*. 2020;22(4):55-61. Gabidullina R.I., Kupstova A.I., Koshelnikova E.A., Nuhbala F.R., Bagirli R.R., et al. Adenomyosis: clinical aspects, impact on fertility and pregnancy outcome. *Gynecology*. 2020;22(4):55-61. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200264>
2. Кравцова Е.И., Куценко И.И., Авакимян А.А. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с аденомиозом. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):41-45. Kravtsova E.I., Kutsenko I.I., Avakimyan A.A. Features of the course of pregnancy, childbirth and postpartum period in patients with adenomyosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):41-45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-1-41-45>
3. Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(4):529-33. <https://doi.org/10.1111/jog.12604>
4. Liu XY, Zhang Y, Wei Y, Li R, Zhao YY. [Perinatal outcome of pregnant women with adenomyosis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020;55(11):743-748. (In Chinese.) <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200810-00630>
5. Shinohara S, Okuda Y, Hirata S, Suzuki K. Adenomyosis as a Potential Risk Factor for Adverse Pregnancy Outcomes: A Multicenter Case-Control Study. *Tohoku J Exp Med*. 2020;251(3):231-239. <https://doi.org/10.1620/tjem.251.231>
6. Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, et al. Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol*. 2017;16(4):330-336. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12050>
7. Rafi J, Pathiraja PDM, Gelson E, Brown R, Alleemudder D. Obstetric and perinatal outcomes in women with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2022;24(4):242-250. <https://doi.org/10.1111/TOG.12831>
8. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н., Шанина Т.Б. Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(5):62-68. Tapilskaya N.I., Gaydukov S.N., Shanina T.B. Adenomyosis as a separate phenotype of endometrial dysfunction. *Effective pharmacotherapy*. 2015;(5):62-68. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23109304
9. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Белогубова С.Ю., Демура Т.А., и др. Эндометриоз, аденомиоз, хронический эндометрит: клинико-патогенетические взаимоотношения и репродуктивные неудачи. *Акушерство и гинекология*. 2018;(10):136-40. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Belogubova S.Yu., Demura T.A., et al. Endometriosis, adenomyosis, chronic endometritis: clinical and pathogenetic relationships and reproductive failures. *Obstetrics and gynecology*. 2018;(10):136-40. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/AIG.2018.10.136-140>
10. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One*. 2014;9(2):e88354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088354>
11. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Волкова С.В., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., и др. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. *Гинекология*. 2020;22(3):15-20. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Volkova S.V., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., et al. Chronic endometritis in women with endometriosis-associated infertility. *Gynecology*. 2020;22(3):15-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200174>

12. Khan KN, Fujishita A, Ogawa K, Koshiba A, Mori T, et al. Occurrence of chronic endometritis in different types of human adenomyosis. *Reprod Med Biol.* 2021;21(1):e12421. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12421>
13. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кутузова О.А., Приходько А.В., Фролова Н.А., Рябова С.А. Клинико-патогенетические варианты дезадаптации беременных на ранних сроках гестации. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2017;11(1):5-13. Lipatov I.S., Tuzikov Yu.V., Kutuzova O.A., Prikhod'ko A.V., Frolova N.A., Ryabova S.A. Clinical and pathogenetic variants of maladaptation to pregnancy at early stages of gestation.

- Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2017;11(1):5-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013>
14. Сердюков С.В., Бочкарева Д.С., Огородник А.С. Иммунологические аспекты возникновения и прогрессирования эндометриоза. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2019;4(72):15-20. Serdyukov S.V., Bochkareva D.S., Ogorodnik A.S. Immunological aspects of the occurrence and progression of endometriosis. *Bulletin of the Volgograd State Medical University.* 2019;4(72):15-20. (In Russ.) [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-4\(72\)-15-20](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-4(72)-15-20)

#### Информация об авторах

**Кравцова Елена Иосифовна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>, [luzum69@mail.ru](mailto:luzum69@mail.ru).

**Лукошкина Ирина Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6214-8404>, [ilukoshkina@mail.ru](mailto:ilukoshkina@mail.ru).

**Никогда Юлия Викторовна**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6434-9461>, [nicogda231@mail.ru](mailto:nicogda231@mail.ru).

**Мирошниченко Людмила Борисовна**, врач-гинеколог Клиники Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6142-411X>, [i.b.miroshnichenko@gmail.com](mailto:i.b.miroshnichenko@gmail.com).

**Кравцов Игорь Иванович**, врач-гинеколог Клиники Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7563-8610>, [iikravtsov@mail.ru](mailto:iikravtsov@mail.ru).

#### Участие авторов

Е.И. Кравцова — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

И.Н. Лукошкина — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Ю.В. Никогда, Л.Б. Мирошниченко, И.И. Кравцов — разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Elena I. Kravtsova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>, [luzum69@mail.ru](mailto:luzum69@mail.ru).

**Irina N. Lukoshkina**, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of obstetrics, gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6214-8404>, [ilukoshkina@mail.ru](mailto:ilukoshkina@mail.ru).

**Yulia V. Nicogda**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6434-9461>, [nicogda231@mail.ru](mailto:nicogda231@mail.ru).

**Lyudmila B. Miroshnichenko**, a gynecologist at the Clinic of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6142411X>, [i.b.miroshnichenko@gmail.com](mailto:i.b.miroshnichenko@gmail.com).

**Igor I. Kravtsov**, a gynecologist at the Clinic of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7563-8610>, [iikravtsov@mail.ru](mailto:iikravtsov@mail.ru).

#### Authors' contribution

E.I. Kravtsova — research design development, data acquisition and analysis, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article;

I.N. Lukoshkina — development of research design, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article;

Yu.V. Nicogda, L.B. Miroshnichenko, I.I. Kravtsov — development of research design, editing of the manuscript text, review of publications on the topic of the article.

#### Conflict of interest

Author declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received:* 01.11.2022

Доработана после рецензирования / *Revised:* 11.04.2023

Принята к публикации / *Accepted:* 11.04.2023

Обзор  
УДК: 618.2-082:618.14-006.36  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-44-51>

## Современные подходы к тактике ведения беременности при миоме матки

И.Ф. Фаткуллин<sup>1</sup>, Ю.В. Орлов<sup>1</sup>, Ф.И. Фаткуллин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 7, г. Казань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Юрий Валерьевич Орлов, [scenter@kazangmu.ru](mailto:scenter@kazangmu.ru)

**Аннотация.** В представленном обзоре обобщены современные данные о тактике сопровождения пациенток с миомой матки на различных этапах реализации их репродуктивного потенциала (стадии прегравидарной подготовки, этапа ведения беременности, момента родоразрешения и послеродового периода). На основе анализа отечественной и зарубежной специальной научно-практической литературы предлагаются различные методы ведения родов, от более предпочтительного родоразрешения через естественные родовые пути до необходимого кесарева сечения, произведенного строго по показаниям. Представлены данные о вариантах проведения плановой и экстренной миомэктомии при беременности, при оперативном родоразрешении и в послеродовом периоде. По итогам систематизации полученной информации авторами ставится вопрос о необходимости проведения дальнейших исследований в области разработки методов оптимального ведения пациенток в условиях беременности и родов, осложнённых миомой матки, ввиду актуальности обсуждаемых проблем.

**Ключевые слова:** миома матки, беременность при миоме матки, кесарево сечение, миомэктомия.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Фаткуллин И.Ф., Орлов Ю.В., Фаткуллин Ф.И. Современные подходы к тактике ведения беременности при миоме матки. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(2):44-51. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-44-51

## Modern approaches to the management of pregnancy in uterine myoma

I.F. Fatkullin<sup>1</sup>, Y.V. Orlov<sup>1</sup>, F.I. Fatkullin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Kazan City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia

Corresponding author: Yuriy V. Orlov, [scenter@kazangmu.ru](mailto:scenter@kazangmu.ru)

**Abstract.** The presented review summarizes current data on the tactics of accompanying patients with uterine myoma at various stages of their reproductive potential realization: the stage of pregravid preparation, the stage of pregnancy management, the moment of delivery and the postpartum period. Based on the analysis of domestic and foreign special scientific and practical literature, various methods of childbirth are proposed, from more preferable delivery through the natural birth canal, to the necessary caesarean section, performed strictly according to indications. Data are presented on the options for elective and emergency myomectomy during pregnancy, during operative delivery and in the postpartum period. Based on the results of systematization of the information received, the authors raise the question of the need for further research in the field of developing methods for optimal management of patients during pregnancy and childbirth complicated by uterine myoma, due to the relevance of the problems discussed.

**Keywords:** uterine myoma, pregnancy with uterine myoma, caesarean section, myomectomy.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**For citation:** Fatkullin I.F., Orlov Y.V., Fatkullin F.I. Modern approaches to the management of pregnancy in uterine myoma. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):44-51. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-44-51

### Введение

На сегодняшний день проблема сохранения репродуктивной функции женщин с миомой матки имеет большую социальную и медицинскую значимость. Возрастающая частота миомы матки у женщин фертильного возраста всё чаще ставит перед акушерами-гинекологами вопрос о возможности наступления и благополучного

завершения беременности при этой патологии [1]. Согласно современным данным, до 2,7–10,7% всех беременностей сочетается с миомой матки [2]. В то же самое время, с позиций доказательной медицины, по этому вопросу накоплено недостаточно данных.

Целесообразно, на наш взгляд, выделить нескольких аспектов этой проблемы: ведение женщин с миомой

матки, планирующих беременность, определение показаний для хирургического лечения на прегравидарном этапе, выбор тактики при наступлении беременности, особенности родоразрешения.

Ведение женщин с миомой матки, планирующих беременность, имеет свои особенности. Главной задачей является реализация органосохраняющей тактики при условии, что таковая возможна и не сопряжена с рисками серьезных осложнений.

Известно, что бессимптомные лейомиомы подлежат диспансерному наблюдению один раз в полгода с определением роста, размеров и степени риска злокачественной трансформации<sup>1,2</sup>. Медикаментозное или хирургическое лечение бессимптомной миомы не предусмотрено клиническими рекомендациями. Необходимо учитывать, что в большинстве случаев размер миоматозных узлов при динамическом наблюдении прогрессивно увеличивается [3,4], что может осложнить реализацию репродуктивных планов. Предиктивная медикаментозная терапия бессимптомных миом у пациенток с репродуктивными планами пока не нашла подтверждения с позиций доказательной медицины, что требует проведения дальнейших исследований.

При наличии симптомной миомы у женщин с нереализованной репродуктивной функцией тактика определяется индивидуально, исходя из возраста пациентки, размера и расположения опухоли.

Соответствующая медикаментозная терапия может назначаться для уменьшения выраженности симптомов миомы матки [5], однако применяемые гормональные препараты препятствуют зачатию, что ограничивает их назначение пациенткам непосредственно пытающимся забеременеть [6]. Существующие клинические рекомендации не предусматривают медикаментозную терапию, как самостоятельный метод лечения миомы матки у пациенток с бесплодием<sup>2</sup>.

Вопрос об оперативном лечении миомы матки на этапе прегравидарной подготовки возникает в следующих случаях:

- при бесплодии или невынашивании беременности, связанных с миомой;
- при атипичном расположении узлов (шеечные, перешеечные, интралигаментарные и подслизистые);
- стойком болевом синдроме, сдавлении миомой смежных органов;
- при больших размерах и быстром росте опухоли;
- при маточных кровотечениях, обусловленных миомой;
- при дистрофических изменениях в миоматозном узле.

Наиболее оптимальной операцией является миомэктомия, которая может быть выполнена лапаротомным, лапароскопическим или гистероскопическим доступом.

### Лапаротомия

Лапаротомия показана при локализации таких узлов, удаление которых сопряжено с техническими трудностями, например, при ретровезикулярных, параметральных узлах, миомах больших размеров, подозрении на малигнизацию. Лапароскопическая и лапаротомная миомэктомия одинаковы по отдаленным результатам восстановления фертильности [7]. Лапароскопический доступ считается предпочтительным из-за меньшего послеоперационного дискомфорта, меньшей кровопотери, меньшего риска послеоперационных спаек [6,8]. Лапароскопическая операция также связана с более высоким риском осложнений (интраоперационного кровотечения, повреждения внутренних органов при морцелляции, повышенным риском несостоятельности рубца на матке), что требует специализированных хирургических навыков [9]. Не существует четких показаний в отношении размера, количества, расположения узлов, при которых миомэктомия должна проводиться лапаротомным доступом<sup>1</sup>. Установлено, что вероятность осложнений существенно выше при размерах опухоли более 5 см, количестве миом — более трёх, при глубоком или интрамуральном залегании узлов [10]. Осуществимость операции в каждом конкретном случае зависит от опыта хирургической бригады и наличия современного специализированного оборудования [9].

Применение биполярных, ультразвуковых, плазменных инструментов позволяет провести операцию с наименьшей травматизацией тканей и способствует лучшему заживлению операционной раны и тканей, а также снижению частоты образования спаек [11]. Целесообразно интраоперационное использование противоспаечных средств [12].

Гистероскопическую миомэктомию выполняют для удаления небольших подслизистых миом 0 или 1 типа [6], не превышающих 4–5 см в диаметре<sup>3</sup>. Некоторые миомы невозможно удалить за одну операцию. При неполной миомэктомии могут назначаться агонисты GnRH курсом на 2–3 месяца, чтобы вызвать миграцию остаточного интрамурального компонента в полость матки, перед новым хирургическим вмешательством проводится повторная амбулаторная гистероскопия [13].

Эндоваскулярную эмболизацию маточных артерий (ЭМА) можно рассматривать как альтернативу миомэктомии, но для пациенток с нереализованными репродуктивными планами такая процедура не является идеальным методом лечения миомы из-за потенциального влияния на фертильность [14]. Крупные систематические обзоры свидетельствуют об увеличении риска невынашивания (35.2% в сравнении с 16.5%; OR, 2.8; 95% CI, 2.0–3.8), риска преждевременных родов, процента оперативного родоразрешения (66% в сравнении с 48.5%; OR, 2.1; 95% CI, 1.4–2.9), вероятности послеродовых кровотечений (13.9% в сравнении с 2.5%; OR, 6.4; 95% CI, 3.5–11.7) [15]. Действующим в РФ клиническим протоколом лечения миомы матки с высоким уровнем доказательности

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология». Гарант. Доступно по: <https://base.garant.ru/74840123/#friends>. Ссылка активна на 15.03.2023.

<sup>2</sup> Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Миома матки» МКБ-10: D25, D26, O34.1. М.; 2020. Доступно по: <https://umrd.ru/files/Protokoly/2020/Mioma-matki.pdf>. Ссылка активна на 15.03.2023.

<sup>3</sup> Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Миома матки» МКБ-10: D25, D26, O34.1. М.; 2020. Доступно по: <https://umrd.ru/files/Protokoly/2020/Mioma-matki.pdf>. Ссылка активна на 15.03.2023.

эмболизация маточных артерий не рекомендована для пациенток, планирующих беременность<sup>4</sup>. Однако в свою очередь имеются многочисленные данные о том, что беременность после ЭМА достижима и многие из этих беременностей протекают без осложнений и заканчиваются успешными родами [16]. Тем не менее, Ludwig PE и др. (2020) в проведённом анализе имеющихся доказательных исследований по исходам беременности после ЭМА, взятых за основу при составлении клинических рекомендаций, указывают на определённые ограничения, влияющие на точность выводов [16]. Вышеприведённые факты актуализируют проведение дальнейших научных работ в данной области и говорят о необходимости проведения дополнительных рандомизированных контролируемых исследований фертильности после ЭМА.

### Послеоперационный период

В послеоперационном периоде с целью профилактики роста миоматозных узлов пациентке может быть рекомендовано использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона или модуляторов рецепторов прогестерона в течение 3 мес., далее — приём оральных контрацептивов.

Агонисты гонадолиберина долгие годы рассматривались как золотой стандарт терапии, направленной на уменьшение размеров узлов. В то же время в последние десятилетия на арену лидеров вышла группа препаратов, представителем которых является мифепристон 50 мг (Гинестрил), который способен влиять на объём матки или миоматозных узлов при хорошей переносимости. Российский опыт подтвердил эффективность назначения Гинестрила при миоме матки [17–19]. На фоне применения препарата была отмечена отрицательная динамика объёма матки и доминантного миоматозного узла, а также положительное влияние на качество жизни пациенток с миомой матки. Это подтверждено в других научных работах, свидетельствующих о достаточной доказательной базе в отношении безопасности Гинестрила<sup>5</sup> [20,21].

Планирование беременности после консервативной миомэктомии рекомендуется через 8–12 месяцев. С учётом риска серьёзных осложнений необходимо обоснованно подходить к миомэктомии перед беременностью, взвешивая показания. Наиболее серьёзной проблемой является риск разрыва матки по рубцу (0,2–3,7%), вероятность которого существенно выше в течении первого года после миомэктомии [22,23].

В связи с тем, что нет достаточных доказательств того, что миомэктомия улучшает исходы беременности, академические общества [24], в том числе Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) и Общество акушеров и гинекологов Канады (SOGC), высту-

пают против миомэктомии у женщин с бессимптомных миомами, не деформирующими полость матки [22,25,26].

### Ведение беременных с миомой матки

Ведение беременных с миомой матки, безусловно, имеет свои особенности. Известно, что миома матки не является противопоказанием для реализации репродуктивного потенциала женщины. Вместе с тем, наблюдение за беременными с миомой матки в женской консультации должно осуществляться как за пациентами высокой группы риска.

Известно, что течение беременности у женщин с миомой матки может быть осложнённым [23,27,28]. Это зависит от размеров, локализации миоматозных узлов и может проявляться следующими состояниями: угрозой прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточностью, задержкой роста плода, отслойкой плаценты, неправильным положением и предлежанием плода, механическим препятствием в родах, несвоевременным излитием вод, аномалией сократительной активности матки, плотным прикреплением плаценты, дистрессом плода, гипотоническим кровотечением, субинволюцией матки в послеродовом периоде [23,27,28].

Возможно ожидать возникновения специфических осложнений, таких как врастание плаценты в миоматозный узел (5%), нарушение питания узла (2,5%), рост узла во время беременности (2,5%) [23]. Значительные размеры опухоли способствуют неправильному положению плода (тазовому, поперечному или косому) [27,28].

Большинство миом во время беременности протекают бессимптомно, но у 10–20% развиваются осложнения [29]. Наиболее частым осложнением является боль в животе, обычно вызванная дегенерацией миомы или перекрутом ножки субсерозной миомы.

В зависимости от срока беременности при возникновении нарушения питания в миоматозном узле чаще всего проводят консервативное лечение (постельный режим, гидратация, анальгетики) [30]. Ингибиторы простагландин-синтетазы (НПВС) следует использовать с осторожностью, особенно в III триместре. При признаках некроза опухоли показано её оперативное лечение — лапаротомия с определением объёма операции врачебной комиссией с обязательным указанием строгих медицинских показаний и оформлением информированного добровольного согласия женщины, а также участием в операции как минимум двух врачей-акушеров-гинекологов, владеющих полным объёмом оперативного вмешательства [31].

Решение о выполнении миомэктомии во время беременности должно быть взвешенным, поскольку операция связана с существенными рисками. Увеличение объёма и кровоснабжения миометрия повышает вероятность геморрагических осложнений с возможностью интраоперационной гистерэктомии. Манипуляции на матке могут приводить к неблагоприятным исходам беременности (невынашиванию (18–35%), преждевременным родам, расхождению рубца на матке, инфекционным осложнениям). Риски существенно выше при удалении субмукозных или множественных интрамуральных миом.

Оперативное лечение миомы матки при беременности, согласно клиническим рекомендациям в РФ, проводится

<sup>4</sup> Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Миома матки» МКБ-10: D25, D26, O34.1. М.; 2020. Доступно по: <https://umrd.ru/files/Protokoly/2020/Mioma-matki.pdf>. Ссылка активна на 15.03.2023.

<sup>5</sup> Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Информационное письмо от 30.03.2020 № 02И-538/20 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Эсмия». Доступно по: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/imag/es/2020/3/31/1585661585.106-1-5781.pdf>. Accessed March 16. 2023

только по экстренным показаниям: некроз миоматозного узла, перекрут ножки узла миомы, развитие перитонеальных симптомов<sup>6</sup>.

По данным зарубежных источников [26,32], к основным показаниям для миомэктомии во время беременности в настоящее время относятся следующие:

- некроз миоматозного узла с последующей воспалительной перитонеальной реакцией;
- перекрут ножки субсерозного узла;
- спонтанный разрыв дегенерировавшей миомы;
- стойкий болевой синдром, не поддающийся консервативному лечению в течении 72 часов;
- быстрый рост миомы, связанный с возможной малигнизацией;
- крупные миоматозные узлы, расположенные в нижнем сегменте матки и вызывающие деформацию места плацентации;
- крупные миоматозные узлы, вызывающие сдавление смежных органов с кишечной непроходимостью или субнепроходимостью [26,32].

По данным ряда авторов, выделяют также абсолютные противопоказания к миомэктомии во время беременности, к которым относятся интрамуральные миоматозные узлы, деформирующие полость матки или смещающие крупные сосуды [8,12,13].

Операцией выбора при осложненной беременности является миомэктомия, выполняемая лапаротомным доступом. Наиболее щадящей операцией, является энуклеация узлов миомы; она может быть произведена при любом сроке беременности (при наличии показаний), но предпочтительнее после образования и становления функции плаценты, то есть после 16 недель беременности. Энуклеации подлежат узлы, доступные для бережного вмешательства, то есть расположенные субсерозно. Попытка энуклеации интерстициальных узлов во время беременности чаще всего сопровождалась неудачами, и результаты таких операций во время беременности нельзя признать удовлетворительными. Редким, но серьезным осложнением, требующим экстренной операции, является разрыв сосудов, питающих узел миомы матки. Картина острого живота в этом случае обусловлена разрывом сосуда на поверхности капсулы опухоли и острым внутрибрюшным кровотечением [31].

При выполнении операции в сроке после 22 недель высоки риски начала преждевременных родов и надо быть готовым к рождению недоношенного ребенка. Поэтому этот вариант рассматривается рядом отечественных специалистов как нежелательный [30,33]. По завершении операции выполняется УЗИ для оценки жизнеспособности плода.

Энуклеация миомы во время беременности требует применения спазмолитиков и токолитиков (гексопреналин натрия, нифедипин и др.). Введение препарата начинается парентерально во время операции с переходом в послеоперационном периоде на пероральное применение его в течение 12–14 дней.

<sup>6</sup> Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Миома матки» МКБ-10: D25, D26, O34.1. М.; 2020. Доступно по: <https://umrd.ru/files/Protokoly/2020/Mioma-matki.pdf>. Ссылка активна на 15.03.2023.

Контрольное УЗИ выполняют на 4-е сутки послеоперационного периода, в дальнейшем через 2 недели. Выписка осуществляется на 7–10-й день послеоперационного периода [31].

Анализ ближайших и отдаленных результатов реконструктивно-пластических операций при миоме матки во время беременности свидетельствует об эффективности данного вмешательства. Значение этой операции определяется возможностью создания благоприятных условий для вынашивания беременности и реализации репродуктивной функции. Миомэктомия при беременности, выполненная по строгим показаниям, позволяет сохранить репродуктивную функцию, благоприятно завершить данную беременность у 80,3% беременных с миомой матки и у 31,2% женщин с репродуктивными потерями в анамнезе [34,35].

### Родоразрешение

Госпитализация беременных с миомой матки для определения тактики ведения родов должна проводиться в 36–37 недель беременности [36].

При решении вопроса о способе родоразрешения у пациенток с миомой матки следует учитывать возраст женщины, акушерский анамнез, характер и расположение узла миомы, а также течение данной беременности, состояние плода, дальнейшие репродуктивные планы.

Функциональные обследования перед родами или операцией обязательно включают оценку внутриутробного состояния плода (кардиотокография, доплерометрия сосудов матки, пуповины плода, исследование кровотока узлов миомы).

Значительная роль в определении показаний к оперативному родоразрешению и объёма хирургического вмешательства принадлежит ультразвуковому методу исследования, при котором определяются размеры, количество, место расположения узлов миомы и их отношение к сосудистым пучкам матки. Всегда желательно присутствие при проведении УЗИ врача, который будет осуществлять операцию, так как на основании данных УЗИ оцениваются расположение узла, сосудов, технические возможности удаления узла, объём операции для формирования показаний к кесареву сечению и оперативному лечению миомы.

Предпочтительным методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути [37]. При небольших миомах первый и второй периоды родов протекают без выраженных отклонений.

Наличие миомы матки небольших размеров, как правило, не мешает течению самопроизвольных родов. Если узел большой, то роды могут осложниться слабостью родовой деятельности. Шеечная или перешеечная миома, препятствующие рождению ребенка, являются показанием для операции кесарева сечения.

Послеродовое кровотечение наблюдают более чем в 2,5 раза чаще у женщин с миомой матки [31,38]. Задержка отделения плаценты и выделения последа чаще бывает у женщин с миомой, расположенной в нижнем маточном сегменте [38].

Отдельного внимания заслуживают пациентки, пережившие консервативную миомэктомию, имеющие высокий риск разрыва матки по рубцу после миомэктомии

[39]. Частота разрыва матки была самой высокой при родах в течение одного года после миомэктомии и снижалась с течением времени после миомэктомии [22].

В современных отечественных клинических рекомендациях миомэктомия в анамнезе является показанием для кесарева сечения [40]. В зарубежных протоколах также приоритетным способом родоразрешения беременности, наступившей после миомэктомии является плановое кесарево сечение в связи с риском осложнений рубца на матке. Приблизительный риск оценивается как менее 2% [6].

#### Операция кесарева сечения

Операция кесарева сечения также имеет свои особенности. Часто перед врачом-акушером-гинекологом встает вопрос о том, что делать с миомой матки. При диагностике больших узлов миомы, особенно препятствующих извлечению плода. Вопрос решается в пользу удаления опухоли ещё до операции. По отдельным данным, частота миомэктомии при миомах во время КС составляет 24,48% [21].

Безопасность миомэктомии во время кесарева сечения в мировой литературе обсуждается достаточно активно [41]. Показано, что удаление миоматозных узлов связано с риском массивного неконтролируемого кровотечения, гемострансфузии, релапаротомии [42]. Вероятность кровотечения существенно выше при больших размерах опухоли (выше 5,5–7,5 см), интрамуральном расположении, при множественных узлах. Но и без миомэктомии подобные узлы увеличивают риск периперационного кровотечения во время оперативного родоразрешения, что требует специальной подготовки [43]. Не рекомендовано удаление миом, расположенных рядом крупными сосудами из-за возможности их повреждения, рядом с маточными трубами, из-за риска их дальнейшей обструкции при сокращении миометрия.

Удаление во время кесарева сечения небольших миоматозных узлов менее 5 см, расположенных по передней стенке, субсерозных или на ножке считается относительно безопасным. В остальных случаях при необходимости миомэктомии крайне важно выполнение операции опытными хирургами, возможность использования эффективных методов контроля гемостаза (кисетный шов, U-образный шов, перевязка маточных или подвздошных артерий, применение современных утеротоников) [42]. Представленные в литературе данные являются противоречивыми и не позволяют оценить безопасность таких операций в рутинной практике.

При родоразрешении пациенток с миомой матки путём операции кесарева сечения современные отечественные клинические рекомендации указывают на

целесообразность проведения миомэктомии лишь в случае наличия миоматозного узла, который препятствует извлечению плода. Если очевиден риск перекрута субсерозных узлов на ножке в послеоперационном периоде, они также подлежат удалению. Протоколы не рекомендуют расширять объём операции без показаний. А при неосложненной множественной миоме матки её хирургическое лечение правильнее будет отложить на более поздний срок [40].

Пациентки, перенёвшие беременность и роды с миомой матки, после родоразрешения нуждаются в диспансеризации. Наблюдение проводится по действующим клиническим рекомендациям для небеременных больных с миомой. Первое УЗИ целесообразно выполнять во первого планового послеродового осмотра, далее проводится динамическое наблюдение, ультразвуковое исследование 1 раз в шесть месяцев. Необходимо учитывать, что у значительной части пациенток миома матки после родов подвергается спонтанному регрессу (частичный регресс — 79%, полный регресс — 36%, по данным Vitagliano A., 2018 [29], Carpini G.D., 2019) [45]. Протективный эффект беременности и родов отмечен во многих эпидемиологических исследованиях [7,17,25,37,44]. Исследователи связывают данный факт с длительной стабилизацией гормонального фона, глобальным ремоделированием миометрия [45]. Предполагается положительная роль длительного грудного вскармливания, однако чёткой связи между редукцией миоматозных узлов и кормлением не найдено. Для профилактики роста миоматозных узлов и соблюдения оптимального интергенетического интервала могут быть назначены оральные контрацептивы [15,46]. Чисто прогестиновые контрацептивы в послеродовом периоде ассоциируются с более низкой вероятностью регрессии миомы по сравнению с женщинами, которые не используют никаких противозачаточных средств [47].

Если существуют показания к миомэктомии уже после проведенных родов, то операция выполняется в плановом порядке, после завершения послеродовой инволюции матки, что позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений.

#### Вывод

В заключение следует отметить, что своевременная диагностика на максимально ранних сроках развития миомы матки, индивидуальный и адекватный подход к лечению, применение современных методов родоразрешения беременных и проведение необходимых реабилитационных мероприятий обеспечивают достижение желаемого результата у большинства пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фаткуллин И.Ф., Баканова А.Р., Илизарова Н.А., Галеев А.А. Новые возможности лечения миомы матки у женщин при нарушении репродуктивной функции. *Доктор. Ру.* 2016; 8-9(125-126):32-37. Fatkullin I.F., Bakanova A.R., Ilizarova N.A., Galeev A.A. New possibilities of treatment of uterine fibroids in women with reproductive dysfunction. *Doctor. Ru.* 2016; 8-9(125-126):32-37. (In Russ.). eLIBRARY ID: 27656551.
2. Chill HH, Karavani G, Rachmani T, Dior U, Tadmor O, Shushan A. Growth pattern of uterine leiomyoma along pregnancy. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0803-5>
3. Pécout M, Cosson M, Collinet P, Rubod C, Giraudet G. Disappearance of a myoma after pregnancy in a 38 years old patient, treated by ulipristal acetate without success before getting pregnant. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(9):781-783. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.03.015>
4. Baird DD, Patchel SA, Saldana TM, Umbach DM, Cooper T, et al. Uterine fibroid incidence and growth in an ultrasound-based, prospective study of young African Americans. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(3):402.e1-402.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.016>
5. Sohn GS, Cho S, Kim YM, Cho CH, Kim MR, et al. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(2):192-201. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.2.192>
6. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(1):3-9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
7. Orlando M, Kollikonda S, Hackett L, Kho R. Non-hysteroscopic Myomectomy and Fertility Outcomes: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(3):598-618.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.10.006>
8. Cagan M, Tanacan A, Donmez HG, Fadiloglu E, Unal C, Beksac MS. The Effect of Small Size Uterine Fibroids on Pregnancy Outcomes in High-risk Pregnancies. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(9):535-539. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713913>
9. Sleiman Z, Baba RE, Garzon S, Khazaka A. The Significant Risk Factors of Intra-Operative Hemorrhage during Laparoscopic Myomectomy: A Systematic Review. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2019;9(1):6-12. [https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT\\_21\\_19](https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_21_19)
10. Sparic R, Dokić M., Likić-Ladević I., Vidakovic S. Is cesarean myomectomy in patients with large multiple myomas always a hazardous procedure? A case report (Running title: Cesarean myomectomy in the treatment of large multiple myomas). *SJAIT.* 2018;7-8:171-176. <https://doi.org/10.5937/sjait1806125R>
11. Herrmann A, Torres-de la Roche LA, Krentel H, Cezar C, de Wilde MS, et al. Adhesions after Laparoscopic Myomectomy: Incidence, Risk Factors, Complications, and Prevention. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2020; 9(4):190-197. [https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT\\_87\\_20](https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_87_20)
12. Borghese G, Raffone A, Raimondo D, Saccone G, Travaglino A, et al. Adhesion barriers in laparoscopic myomectomy: Evidence from randomized clinical trials. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(3):308-320. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13495>
13. Lasmar RB, Lasmar BP, Moawad NS. Hysteroscopic myomectomy. *Medicina.* 2022 58(11):1627. <https://doi.org/10.3390/medicina58111627>
14. Sankaran SM, Pillai JS. Fetomaternal outcome in fibroid complicating pregnancy: a retrospective study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2021;10(7):2613-2619. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20212330>
15. Rezk A, Kahn J, Singh M. Fertility Sparing Management In Uterine Fibroids. 2022 Sep 26. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.* PMID: 34662018.
16. Ludwig PE, Huff TJ, Shanahan MM, Stavas JM. Pregnancy success and outcomes after uterine fibroid embolization: updated review of published literature. *Br J Radiol.* 2020;93(1105):20190551. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190551>
17. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Хорольский В.А. Лечение миомы: вариативность как проблема. *StatusPraesens.* 2015;3:38-45. Radzinskij V.E., Ordiyanc I.M., Horol'skij V.A. Myoma treatment: variability as a problem. *StatusPraesens.* 2015;3:38-45. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29254496
18. Шаповалова А.И. Лейомиома матки и репродукция. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019;68(1):93-101. Shapovalova A.I. Uterine fibroid and reproduction. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2019;68(1):93-101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD68193-101>
19. Fernandez H. Acétate d'Ulipristal et SPRM : une nouvelle entité pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les fibromes symptomatiques [Ulipristal acetate and SPRM: A new entity for the therapeutic strategy for symptomatic myomas]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(10-11):671-672. (In French). Erratum in: *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2019;47(1):90. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.09.003>
20. Seth S, Goel N, Singh E, Mathur AS, Gupta G. Effect of mifepristone (25 mg) in treatment of uterine myoma in perimenopausal woman. *J Midlife Health.* 2013;4(1):22-6. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.109630>
21. Tîrnovanu MC, Lozneanu L, Tîrnovanu ŞD, Tîrnovanu VG, Onofriescu M, et al. Uterine Fibroids and Pregnancy: A Review of the Challenges from a Romanian Tertiary Level Institution. *Healthcare (Basel).* 2022;10(5):855. <https://doi.org/10.3390/healthcare10050855>
22. Lee SJ, Ko HS, Na S, Bae JY, Seong WJ, et al. Nationwide population-based cohort study of adverse obstetric outcomes in pregnancies with myoma or following myomectomy: retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):716. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03406-9>
23. Коротких И.Н., Лаптева Т.Н., Кураносова И.Ю. Анализ факторов риска, влияющих на осложненное течение беременности и исходы родов у женщин с миомой матки. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах.* 2019;18(1):40-44. Korotkih I.N., Lapteva T.N., Kuranosova I.Yu. Analysis of risk factors affecting the complicated course of pregnancy and birth outcomes in women with uterine myoma. *System analysis and management in biomedical systems.* 2019;18(1):40-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.25987/VSTU.2019.18.1.006>
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):387-400. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318183fbab>
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive

- Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):416-425. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.034>
26. Milazzo GN, Catalano A, Badia V, Mallozzi M, Caserta D. Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(12):1789-1804. <https://doi.org/10.1111/jog.13437>
27. Krimou Y, Erraghay S, Guennoun A, Mamouni N, Bouchikhi C, Banani A. Myoma praevia and pregnancy. *Pan Afr Med J*. 2019;33:216. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.216.14898>
28. Abdullah RK, Massey IY, Liu N, Zhao Y, Zeng H. The differences in characteristics of uterine leiomyomas and the diverse adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(6):841-847. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1846020>
29. Vitagliano A, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Gizzo S, et al. Uterine fibroid size modifications during pregnancy and puerperium: evidence from the first systematic review of literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(4):823-835. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4621-4>
30. Амангелды Л.Б., Рымжанова А.З., Койшыбаева Н.С. Миома матки и беременность. *Евразийское Научное Объединение*. 2021;(2-3):141-142. Amangeldy L.B., Rymzhanova A.Z., Kojshybaeva N.S. Uterine myoma and pregnancy. *Eurasian Scientific Association*. 2021;2-3:141-142. (In Russ.) eLIBRARY ID: 44886126
31. Кулаков В.И., Шмаков Г.С. *Миомэктомия и беременность*. М.: Медпрессинформ; 2001. Kulakov V.I., Shmakov G.S. *Miomjektomija i beremennost'*. Moskva: Medpressinform; 2001. (In Russ.)
32. Parazzini F, Gerli S, Bianchi S, Chiaffarino F, Favilli A. *Fibroids and Pregnancy. The Continuous Textbook of Women's Medicine Series – Obstetrics Module*. Vol. 6. Publisher: Global Library of Women's Medicine's; 2021. <https://doi.org/10.3843/GLOWM.415733>
33. Доброхотова Ю.Э., Данелян С.Ж., Боровкова Е.И., Нагайцева Е.А., Сарахова Д.Х., и др. Специфика ведения беременности у пациенток с миомой матки. *Клинический случай. Гинекология*. 2021;23(2):448-453. Dobrokhotova Ju.E., Danelian S.Zh., Borovkova E.I., Nagaitseva E.A., Sarakhova D.Kh., et al. Pregnancy management in patients with uterine fibroids. Case report. *Gynecology*. 2021;23(2):448-453. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.5.200777>
34. Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А., Ермолаева Е.Е. Показания к миомэктомии во время беременности и ее исходы. *Акушерство и Гинекология*. 2019;6:70-77. Buyanova S.N., Yudina N.V., Gukasyan S.A., Ermolaeva E.E. Indications for myomectomy during pregnancy and outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;6:70-77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.6.70-77>
35. Баринов С.В., Чуловский Ю.И., Мозговой С.И., Шамина И.В., Ледовских И.О., Фрикель Е.А. Опыт ведения беременных во II триместре с миомой матки больших размеров. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(5):54-60. Barinov SV, Chulovsky YuI, Mozgovoy SI, Shamina IV, Ledovskikh IO, Frikel EA. Experience in managing pregnant women in the second trimester with large uterine fibroids. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(5):54-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20202005154>
36. Тимохина Е.В., Губанова Е.В., Силаева Т.М. Беременность с миомой матки и после миомэктомии: результаты когортного исследования. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2019;6(3):132-139. Timokhina E.V., Gubanova E.V., Silayeva T.M. Pregnancy with uterine myoma and after myomectomy: results of the cohort study. *V.F.Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2019;6(3):132-139. (In Russ.) doi: 10.18821/2313-8726-2019-6-3-132-139
37. Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Колесникова Т.А. Течение беременности и родов у женщин с миомой матки. В: *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сборник научных трудов*. Минск: Республиканская научная медицинская библиотека; 2017. Kuharchik Ju.V., Gutikova L.V., Kolesnikova T.A. Tehenie beremennosti i rodov u zhenshhin s miomoy matki. In: *Sovremennye perinatal'nye medicinskie tehnologii v reshenii problem demograficheskoy bezopasnosti: sbornik nauchnykh trudov*. Minsk: Respublikanskaja nauchnaja medicinskaja biblioteka; 2017. (In Russ.) eLIBRARY ID: 44035197
38. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD000400. doi: 10.1002/14651858.CD000400.pub4
39. Claeys J, Hellendoorn I, Hamerlynck T, Bosteels J, Weyers S. The risk of uterine rupture after myomectomy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gynecol Surg*. 2014;11:197-206. DOI: 10.1007/s10397-014-0842-8
40. *Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения*. Клинические рекомендации. М.; 2020. Ссылка активна на 16.03.2023. *Rody odnoplodnye, rodorazreshenie putem kesareva sechenija*. Klinicheskie rekomendacii. Moskva; 2020. Accessed March 16, 2023. <https://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2021/06/kr-kesarevo-sechenie.pdf>
41. Goyal M, Dawood AS, Elbohoty SB, Abbas AM, Singh P, et al. Cesarean myomectomy in the last ten years; A true shift from contraindication to indication: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:145-157. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.008
42. Huang Y, Ming X, Li Z. Feasibility and safety of performing cesarean myomectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(13):2619-2627. doi: 10.1080/14767058.2020.1791816
43. Sei K, Masui K, Sasa H, Furuya K. Size of uterine leiomyoma is a predictor for massive haemorrhage during caesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;223:60-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.02.014
44. Delli Carpini G, Morini S, Papiccio M, Serri M, Damiani V, et al. The association between childbirth, breastfeeding, and uterine fibroids: an observational study. *Sci Rep*. 2019;9(1):10117. doi: 10.1038/s41598-019-46513-0
45. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2022;43(4):678-719. doi: 10.1210/endo/bnab039.
46. Dattir SG, Bhaque A. Management of Uterine Fibroids and Its Complications During Pregnancy: A Review of Literature. *Cureus*. 2022;14(11):e31080. DOI: 10.7759/cureus.31080
47. Coutinho LM, Assis WA, Spagnuolo-Souza A, Reis FM. Uterine Fibroids and Pregnancy: How Do They Affect Each Other? *Reprod Sci*. 2022;29(8):2145-2151. doi: 10.1007/s43032-021-00656-6

#### Информация об авторах

**Фаткуллин Ильдар Фаридович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, fatkullin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9673-9077>.

**Орлов Юрий Валерьевич**, к.м.н., руководитель аккредитационно-симуляционного центра, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, scenter@kazangmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3871-045X>

**Фаткуллин Фарид Ильдарович**, к.м.н., заведующий акушерским отделением городской клинической больницы №7, Казань, Россия, ffatkullin@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5806-9153>

#### Вклад авторов

И.Ф. Фаткуллин — разработка дизайна исследования;  
Ю.В. Орлов — получение и анализ данных, написание текста, обзор публикаций по теме статьи;  
Ф.И. Фаткуллин — обзор публикаций по теме статьи.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Ildar F. Fatkullin**, Dr. Sci. (Med.), professor, head of Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, fatkullin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9673-9077>

**Yuriy V. Orlov**, PhD, head of the accreditation and simulation center, associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, scenter@kazangmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3871-045X>.

**Farid I. Fatkullin**, PhD, head of the obstetric department, Kazan City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia, ffatkullin@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5806-9153>

#### Authors' contribution

I.F. Fatkullin — development of research design;  
Y.V. Orlov — data acquisition and analysis, manuscript preparation, review of publications on the topic of the manuscript;  
F.I. Fatkullin — review of publications on the topic of the manuscript.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 17.03.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 22.03.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 28.04.2023

Оригинальная статья  
УДК 616.8-008.615:616.89-008«364»  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-52-55>

## Проблема влияния стресса военного времени на состояние пациентов с расстройствами психики и поведения

О.А. Бобык

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки ЛНР, Луганск  
Автор, ответственный за переписку: Ольга Александровна Бобык, [bobchikolia@mail.ru](mailto:bobchikolia@mail.ru)

**Аннотация.** Цель: оценка влияния различных стрессов военного времени на состояние пациентов с психическими заболеваниями с последующей разработкой профилактических мероприятий. **Материалы и методы:** на добровольных условиях выполнено анкетирование и опрос 510 пациентов с расстройствами психики и поведения. Затем исследуемые были разделены на 2 группы: I группа — находившиеся в зоне непосредственного осуществления боевых действий, II группа — находившиеся в более безопасных зонах. Проведен расчёт удельного веса лиц в зависимости от соответствующих вариантов ответов на вопросы, сравнение уровней тревоги и беспокойства в связи с военной ситуацией, а так же анализ соответствующих 510 амбулаторных карт исследуемых с целью оценки влияния стрессов военного времени на характер течения психических заболеваний. **Результаты:** установлено негативное влияние стрессов военного времени на течение психических расстройств в виде утяжеления клинической картины заболеваний, увеличения количества обострений и резистентности к проводимой терапии. **Заключение:** рекомендованы профилактические мероприятия.

**Ключевые слова:** расстройства психики, стресс военного времени, тревога, профилактика.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Бобык О.А. Проблема влияния стресса военного времени на состояние пациентов с расстройствами психики и поведения. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(2):52-55. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-52-55

## The problem of the influence of wartime stress on the condition of patients with mental and behavioral disorders

O.A. Bobyk

Lugansk State Medical University n. a. St. Luke, Lugansk  
Corresponding author: Olga A. Bobyk, [bobchikolia@mail.ru](mailto:bobchikolia@mail.ru)

**Abstract. Objective:** to assess the impact of various wartime stresses on the condition of patients with mental illnesses, followed by the development of preventive measures. **Materials and methods:** a questionnaire and a survey of 510 patients with mental and behavioral disorders were conducted on voluntary terms. Then the subjects were divided into 2 groups: 1 group — those who were in the zone of direct combat operations; 2 group — those who were in safer zones. The calculation of the proportion of persons depending on the appropriate answers to questions, a comparison of the levels of anxiety and anxiety in connection with the military situation in patients of groups 1 and 2, as well as an analysis of the corresponding 510 outpatient charts studied in order to assess the impact of wartime stress on the nature of the course of mental illness. **Results:** the negative impact of wartime stress on the course of mental disorders was established in the form of a worsening of the clinical picture of diseases, an increase in the number of exacerbations and resistance to therapy. **Conclusion:** according to the results of the study, preventive measures are recommended.

**Keywords:** mental disorders, wartime stress, anxiety, prevention.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Bobyk O.A. The problem of the influence of wartime stress on the condition of patients with mental and behavioral disorders. *Medical Herald of the South of Russia.* 2023;14(2):52-55. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-52-55

### Введение

Война приводит к значительным разрушениям, упадку экономики страны, физическим увечьям людей, голоду и болезням. Кроме того, боевые действия приводят к тяжёлым психическим травмам, последствия которых сопровождают пострадавших в течение всей последующей жизни. Негативное влияние пережитого стресса нередко приводит к формированию патологических черт личности или

возникновению хронических психических заболеваний. Многочисленные исследования, проведённые в Боснии и Герцоговине, Республике Конго, Уганде, США и Германии, выявили значительный рост психических расстройств невротического и психотического уровней в период различных войн [1,2,3]. При исследовании мирного населения, подвергшегося боевым действиям в Чечне, было описано большое количество случаев посттравматического

стрессового расстройства, причём у 90,8% исследуемых в течение трёх лет происходила трансформация данного заболевания в аффективные, соматизированные расстройства или хроническое изменение личности [1]. Особенно разрушающие воздействия на психику имеет нахождение в плену и концлагерях. У большинства пострадавших обнаруживаются симптомы депрессивного, посттравматического расстройства, ночные кошмары, фобии, хроническая утомляемость, агрессивность, когнитивные нарушения, склонность к суицидам [4].

Согласно проведённому исследованию по влиянию стресса на психоэмоциональную сферу и когнитивные функции детей 7–9 лет, находившихся в зоне военного конфликта на Донбассе, наличие хронического стресса отмечалось у 100% исследуемых. У детей отмечалась высокая частота тревоги, страха и когнитивные нарушения [5]. Тяжёлый стресс, пережитый детьми Ирака и Сирии, был обусловлен не только артобстрелами и гибелью близких, но и последующим нахождением в тюрьмах вместе с матерями, осуждёнными за связь с террористическими группировками или прохождением физической подготовки в «халифате» с участием в актах насилия [6,7].

Однако в изученной современной литературе было обнаружено крайне мало результатов исследований, посвящённых влиянию стрессов военного времени на состояние пациентов с психическими заболеваниями. Поэтому представляется важным проведение данной научно-исследовательской работы.

**Цель исследования** — оценка влияния различных стрессов военного времени на состояние пациентов с психическими заболеваниями с последующей разработкой профилактических мероприятий.

#### Материалы и методы

Исследования проведены в Луганской Народной Республике в условиях сложной социально-политической ситуации, сложившейся в регионе. На добровольных условиях выполнено анкетирование и опрос 510 пациентов с расстройствами психики и поведения (261 мужчина, 249 женщин). Анкетирование лиц, страдающих психическими заболеваниями, в целях проведения научных исследований или обучения соответствовало требованиям статьи 5 Закона Российской Федерации «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при её оказании» от 02.07.1992 N 3185-1 (последняя редакция). Каждый пациент, принявший участие в исследовании, давал добровольное осознанное согласие на участие в нём и имел возможность выйти из исследования без объяснения причин. В процессе анкетирования, выполняемого в присутствии врача-психиатра, врачом проводилось собеседование индивидуально с каждым лицом с разъяснением возникающих вопросов. По нозологическим единицам пациенты разделились следующим образом: 88% пациентов имели диагноз «Хроническое психическое расстройство (шизофрения, рекуррентная депрессия, биполярное расстройство, эпилепсия, умственная отсталость, органическое поражение головного мозга, расстройства личности)», 12% пациентов наблюдались по поводу различных невротических расстройств.

Анкета включала всего 67 вопросов и состояла из нескольких разделов, одним из которых (раздел VII) являлись вопросы, характеризующие влияние стрессов

военного времени на психическое здоровье. Затем исследуемые были разделены на 2 группы: I группа — находившиеся в зоне непосредственного осуществления боевых действий, II группа — находившиеся в более безопасных зонах. Из экспериментально-психологических методик применялась шкала Спилбергера-Ханина для оценки уровня ситуационной тревоги. Проведён расчёт удельного веса лиц в зависимости от соответствующих вариантов ответов на вопросы, сравнение уровней тревоги и беспокойства, в связи с военной ситуацией у пациентов I и II групп, а также анализ соответствующих 510 амбулаторных карт исследуемых с целью оценки влияния стрессов военного времени на характер течения психических заболеваний.

Статистическая обработка результатов исследований проведена на программном микрокалькуляторе и одновременно на персональном компьютере с использованием программы LibreOfficeCalc свободно распространяемого офисного пакета LibreOffice (version 7.1). Результаты обработки данных обоими способами полностью идентичны. Выполнен расчёт удельного веса обследуемых в зависимости от соответствующих вариантов ответов на вопросы. Для каждой группы данных проведён расчёт величин показателя  $M$  (в %) и средней ошибки показателя  $m$ . Сравнение полученных результатов исследований выполнено по критерию (коэффициенту) Стьюдента ( $t$ ) с последующим выполнением расчёта величины ошибки ( $p$ ) в зависимости от числа наблюдений ( $n$ ) в сравниваемых группах. Для оценки влияния стресса военного времени на психическое здоровье населения также был использован непараметрический метод  $\chi^2$ , разработанный К. Пирсоном. Оценка полученных величин  $\chi^2$  осуществлена с использованием специальных таблиц и формул.

#### Результаты

В результате проведённых исследований было установлено, что удельный вес пациентов с расстройствами психики и поведения (мужчины + женщины), которые находились в зоне непосредственного осуществления военных действий, составил 77,65±1,84 % (среди них 54,54±2,50 % мужчин и 45,45±2,50 % женщин). Удельный вес пациентов (мужчины + женщины), не находившихся в зоне непосредственного осуществления боевых действий был значительно меньше и составил 22,35±1,84 % (среди них 42,98±4,64 % мужчин, и 57,01±4,64 % женщин).

71,17±2,00 % пациентов с расстройствами психики и поведения отмечали, что военная обстановка оказала негативное влияние на их психическое состояние, 14,90±1,58 % пациентов не отмечали негативного влияния войны на психику, 13,92±1,53 % пациентов затруднились ответить на данный вопрос. Во время опроса пациентов при заполнении анкеты были зарегистрированы степени испытываемого ими беспокойства в связи с военной ситуацией (угроза жизни и здоровью, беспокойство за близких, возможная потеря жилья, нарушение работы коммунальных служб, доставки продуктов питания и воды). Уровни тревоги были подтверждены с помощью шкалы ситуативной тревоги Спилбергера-Ханина. Далее пациенты были распределены на 2 группы: находившиеся в зоне непосредственного осуществления боевых действий (первая группа) и не находившиеся непосредственно в опасных зонах (вторая группа).

Было установлено, что удельный вес пациентов I группы, испытывающих сильную тревогу и беспокойство в связи с военной ситуацией составил  $50,00 \pm 2,51$  %, что достоверно выше, чем у пациентов II группы ( $17,54 \pm 3,56$  %). Аналогичные различия выявлены также среди мужчин ( $45,37 \pm 3,39$  % по сравнению с  $18,36 \pm 5,03$  %) и среди женщин ( $55,55 \pm 3,07$  % по сравнению с  $16,92 \pm 4,16$  %) ( $p < 0,001$ ). В то же время удельный вес пациентов II группы, не испытывающих тревоги и беспокойства в связи с военной ситуацией, составил  $36,84 \pm 4,51$  %, что выше, чем у пациентов I группы ( $8,58 \pm 1,41$  %). Аналогичные различия выявлены также среди мужчин ( $51,02 \pm 7,14$  % по сравнению с  $8,33 \pm 1,88$  %) ( $p < 0,001$ ) и среди женщин ( $26,15 \pm 5,15$  % по сравнению с  $8,88 \pm 2,02$  %) ( $p = 0,002$ ).

Влияние стрессов военного времени на состояние пациентов с расстройствами психики и поведения подтверждается также с использованием метода «хи-квадрат» в общей группе (мужчины + женщины) —  $\chi^2 = 57,201$  ( $\chi^2 = 12,101$  среди мужчин,  $\chi^2 = 28,764$  женщин).

Данные исследования приведены в таблице.

Наиболее сильными стрессовыми факторами среди опрошенных были угроза жизни и здоровью ( $39,21$ %),

беспокойство за близких или расставание с ними в связи с выездом ( $30,98$ %), возможная потеря жилья ( $16,67$ %), нарушение работы коммунальных служб ( $3,92$ %), доставка продуктов питания и воды ( $9,21$ %).

Согласно данным медицинских карт амбулаторных больных, обострения психических заболеваний наблюдаются 1 раз в несколько месяцев — у  $58,00 \pm 2,19$  % пациентов, несколько раз в месяц — у  $9,00 \pm 1,26$  % больных, 1 раз в месяц — у  $4,00 \pm 0,87$  % исследуемых, 1 раз в год — у  $20,00 \pm 1,77$  % больных, 1 раз в несколько лет — у  $9,00 \pm 1,26$  % пациентов.

При сравнении двух групп пациентов (находившихся непосредственно в зоне проведения боевых действий и находившихся на безопасных территориях) было выявлено, что частые обострения психических заболеваний (1 раз в несколько месяцев, несколько раз в месяц и 1 раз в месяц) отмечались чаще в I группе исследуемых и составляли соответственно  $61,86 \pm 2,44$  %,  $9,09 \pm 1,44$  % и  $4,04 \pm 0,98$  % по сравнению с аналогичными показателями II группы ( $44,74 \pm 4,65$  %,  $8,77 \pm 2,65$  % и  $3,51 \pm 2,65$  %). В то же время удельный вес лиц, у которых обострения заболеваний отмечались редко (1 раз в год и 1 раз в несколько лет) был выше у пациентов II группы. Показатели составили

Таблица / Table

**Влияние стрессов военного времени на состояние пациентов с психическими расстройствами (n=510)**  
*The effect of wartime stress on the condition of patients with mental disorders*

Уровни беспокойства в связи с военной обстановкой <i>Levels of concern about the military situation</i>	Нахождение в зоне непосредственного осуществления боевых действий <i>Being in the zone of direct combat operations</i>			
	I группа <i>Group 1</i>	II группа <i>Group 2</i>	$\chi^2$	P
<b>Общая группа (мужчины + женщины) / General group (men + women)</b>				
Сильное беспокойство и тревога <i>Severe worry and anxiety</i>	50,00±2,51	17,54±3,56	57,201	< 0,001
Умеренное беспокойство и тревога <i>Moderate worry and anxiety</i>	27,52±2,24	31,58±4,35	0,712	> 0,05
Не вызывает беспокойства или тревоги <i>Does not cause worry and anxiety</i>	8,58±1,41	36,84±4,51	55,731	> 0,05
Затруднялись ответить <i>Found it difficult to answer</i>	13,89±1,74	14,03±3,25	0,001	> 0,05
<b>Мужчины / Men</b>				
Сильное беспокойство и тревога <i>Severe worry and anxiety</i>	45,37±3,39	18,36±5,03	12,101	< 0,001
Умеренное беспокойство и тревога <i>Moderate worry and anxiety</i>	31,94±3,17	20,40±5,05	2,543	> 0,05
Не вызывает беспокойства или тревоги <i>Does not cause worry and anxiety</i>	8,33±1,88	51,02±7,14	53,542	< 0,001
Затруднялись ответить <i>Found it difficult to answer</i>	14,35±2,08	10,20±3,03	0,591	> 0,05
<b>Женщины / Women</b>				
Сильное беспокойство и тревога <i>Severe worry and anxiety</i>	55,55±3,07	16,92±4,16	28,764	< 0,001
Умеренное беспокойство и тревога <i>Moderate worry and anxiety</i>	22,22±3,09	40,00±5,07	7,667	0,004
Не вызывает беспокойства или тревоги <i>Does not cause worry and anxiety</i>	8,88±2,02	26,15±5,15	12,212	0,002
Затруднялись ответить <i>Found it difficult to answer</i>	13,33±2,53	16,92±4,65	0,501	> 0,05

соответственно  $30,70 \pm 4,32$  % и  $12,28 \pm 3,07$  % по сравнению с показателями I группы ( $16,9 \pm 1,88$  % и  $12,28 \pm 3,07$  %).

При опросе больных I группы обострения психического заболевания они связывали со следующими факторами:

- со стрессами военного времени («виноваты обстрелы», «новости о войне часто смотрел», «война будет всю жизнь», «боялся, что умру», «потерял близких») —  $65,00 \pm 2,40$  %;
- конфликтами с близкими —  $15,00 \pm 1,79$  %;
- отказом от поддерживающего лечения —  $8,00 \pm 1,36$  %;
- другими причинами —  $5,00 \pm 1,09$  %;
- без видимой причины —  $7,00 \pm 1,28$  %.

На завершающем этапе исследования был проведен анализ приема пациентами поддерживающего лечения. Выявлен высокий процент приема поддерживающей терапии в обеих группах. Полноценную поддерживающую терапию принимали постоянно  $69,94 \pm 2,30$  % пациентов I группы и  $65,78 \pm 4,44$  % пациентов II группы, периодически курсами —  $19,94 \pm 2,00$  % исследуемых I группы и  $25,44 \pm 4,07$  % исследуемых II группы, не всегда регулярно —  $10,10 \pm 1,51$  % больных I группы и  $8,77 \pm 2,06$  % больных II группы.

### Обсуждение

Было выявлено, что удельный вес пациентов, испытывающих сильную тревогу и беспокойство в связи с военной ситуацией, был достоверно значительно выше в группе больных, находящихся непосредственно в зоне осуществления боевых действий, по сравнению с пациентами,

проживающими на более безопасных территориях. Аналогичные различия были выявлены как среди мужчин, так и среди женщин обеих групп. Частые обострения психических заболеваний, несмотря на постоянный приём поддерживающей терапии большинством пациентов обеих групп, наблюдались в I группе. Причём 65% пациентов, находящихся в опасных зонах, связывали обострения заболеваний со стрессами военного времени.

Таким образом, стрессы военного времени влияют на течение психических расстройств, приводя к утяжелению клинической картины заболевания, увеличению количества обострений и резистентности к проводимой терапии.

### Заключение

Пациенты с расстройствами психики и поведения, проживающие в условиях военного времени, испытывают высокий уровень стресса, что негативно сказывается на течении данных расстройств и затрудняет тактику лечения больных. Поэтому одной из самых актуальных проблем психогигиены является повышение стрессоустойчивости пациентов к действию постоянно присутствующих сверхсильных психотравмирующих факторов. Большое значение приобретает применение наряду с фармакотерапией психотерапевтических и реабилитационных методик (различные виды арт-терапии, такие как изобразительное искусство, кино- и музыкотерапия, релаксационные методики, методики совладания со стрессом, когнитивно-поведенческая терапия и прочие).

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Захарова Н.М., Цветкова М.Г. Психические и поведенческие нарушения у мирного населения региона, подвергшегося локальным военным действиям. *Психология и право*. 2020;10(4):185–197. Zakharova N., Tsvetkova M.G. Mental and Behavioral Disorders in the Civilian Population of Regions Affected by Local Warfare. *Psikhologiya i pravo = Psychology and Law*. 2020;10(4):185–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.17759/psylaw.2020100413>
2. Ainamani HE, Elbert T, Olema DK, Hecker T. PTSD symptom severity relates to cognitive and psycho-social dysfunctioning - a study with Congolese refugees in Uganda. *Eur J Psychotraumatol*. 2017;8(1):1283086. <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1283086>
3. Alirol C. Prise en charge de mineurs revenant de zones contrôlées par l'État islamique [Management of minors returning from regions controlled by Islamic State]. *Soins Pédiatr Pueric*. 2018;39(304):43–47. (In French.) <https://doi.org/10.1016/j.spp.2018.07.010>
4. Федотова С.А. Война как психическая травма. *Вестник современных исследований*. 2018;5(20):305–308. Fedotova S.A. War as a mental trauma. *Vestnik sovremennykh issledovaniy*. 2018;5(20):305–308. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35258362
5. Захарова И.Н., Ершова И.Б., Творогова Т.М., Глушко Ю.Г. Стресс у детей и подростков – проблема сегодняшнего дня. *Медицинский Совет*. 2021;(1):237–246. Zakharova I.N., Ershova I.B., Tvorogova T.M., Glushko Yu.V. Stress in children and adolescent is a burning issue of today. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):237–246. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-237-246>
6. Захарова Н.М., Милехина А.В. Особенности психических и поведенческих нарушений у детей, освобожденных из иракской тюрьмы. *Психология и право*. 2019;9(4):225–235. Zakharova N., Milekhina A.V. Peculiarities of Mental and Behavioral Disorders in Children Released from Iraqi Prison. *Psikhologiya i pravo = Psychology and Law*. 2019;9(4):225–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.17759/psylaw.2019090416>
7. Овдун Д.А., Палихов М.С. Жизненный цикл: детство и чеченская война. *Смальта*. 2017;6:72–74. Ovdun D.A., Palihov M.S. The life cycle: childhood and the Chechen war. *Smal'ta*. 2017;6:72 – 74. (In Russ.). eLIBRARY ID: 30744178

### Информация об авторе

Ольга Александровна Бобык, ассистент кафедры психиатрии и наркологии, Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки, г. Луганск; bobchikolia@mail.ru.

### Information about the author

Olga A. Bobyk, assistant of the Department of Psychiatry and Narcology of the LNR Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk; bobchikolia@mail.ru.

Поступила в редакцию / Received: 14.03.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 28.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 30.03.2023

Оригинальная статья

УДК: 616.8-009.836.1

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-56-60>

## Сравнительная оценка взаимосвязи психического здоровья и инсомнии у студентов- медиков, работающих и не работающих средним медицинским персоналом

И.И. Самрханова<sup>1</sup>, Р.Ф. Кадыров<sup>2</sup>, И.С. Ефремов<sup>1,3,4</sup>, А.Е. Абдрахманова<sup>1,3</sup>, А.Р. Асадуллин<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Башкортостан

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Республиканский клинический психотерапевтический центр, Уфа, Башкортостан

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Илья Сергеевич Ефремов, [efremovilya102@gmail.com](mailto:efremovilya102@gmail.com)

**Аннотация.** Цель: сравнить выраженность взаимосвязи между психическим состоянием и инсомнией у студентов медицинских вузов, работающих и не работающих средним медицинским персоналом. **Материалы и методы:** методы исследования — социологический, психометрический, статистический. Исследование проводилось в Башкирском Государственном Медицинском Университете (БГМУ) в период с февраля по апрель 2022 г. Сбор данных был осуществлён с помощью Google-формы. I группа — 172 студента, работающих средним медицинским персоналом (41% (70/172) мужчин, 59% (102/172) женщин), средний возраст — 21–23 года. II группа — 66 неработающих студентов (16,7% (11/66) мужчин, 83,3% (55/66) женщин), средний возраст — 21–23 года. В качестве методик использовались SCL-90-R (Symptom Check List-90-Revised), Индекс выраженности инсомнии (ISI), Питтсбургский индекс качества сна (PSQI). Статистическая обработка проводилась с помощью Microsoft Excel, STATISTICA 10, коэффициента корреляции Спирмена, U — критерия Манна-Уитни. **Результаты:** степень проявления инсомнии в исследуемых группах положительно коррелирует как со всеми шкалами SCL-90-R, так и с индексами второго порядка. При сравнении исследуемых групп было обнаружено, что у неработающих студентов психическое состояние более неустойчиво, качество сна хуже. **Выводы:** взаимосвязь между психическим состоянием и инсомническими нарушениями у студентов-медиков, как работающих средним медицинским персоналом, так и не работающих, установлена. Мы предполагаем, что студенты, не работающие медсестрами и медбратьями, имеют малые адаптационные способности, вследствие чего их психическое состояние сопровождается более выраженными инсомническими нарушениями.

**Ключевые слова:** студент-медик, работающий средним медперсоналом; качество сна студентов медицинских вузов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Самрханова И.И., Кадыров Р.Ф., Ефремов И.С., Абдрахманова А.Е., Асадуллин А.Р. Сравнительная оценка взаимосвязи психического здоровья и инсомнии у студентов-медиков, работающих и не работающих средним медицинским персоналом. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(2):56-60. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-56-60

## Comparative assessment of the relationship between mental health and insomnia of medical students, working and non-working as nurses

I.I. Samrkhanova<sup>1</sup>, R.F. Kadyrov<sup>2</sup>, I.S. Efremov<sup>1,3,4</sup>, A.E. Abdrakhmanova<sup>1,3</sup>, A.R. Asadullin<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

<sup>3</sup>Republican Clinical Psychotherapy Center, Ufa, Bashkortostan

<sup>4</sup>Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: [Ilia S. Efremov, efremovilya102@gmail.com](mailto:Ilia S. Efremov, efremovilya102@gmail.com)

**Abstract. Objective:** to compare the severity of the relationship between mental state and insomnia of medical students working and not working as nurses. **Materials and methods:** research methods — sociological, psychometric, statistical. The study was conducted at the Bashkir State Medical University (BSMU) from February to April 2022. Data collection was carried out using Google Forms. Study group №1 — 172 students working as nurses. The proportion of males is 41% (70/172), females — 59% (102/172). The average age was 21–23 years. Study group №1 — 66 non-working students. Among the studied 16.7% (11/66) men, 83.3% (55/66) women. The average age is 21–23 years. SCL-90-R (Symptom Check List-90-Revised), Insomnia Severity Index

(ISI), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) were used as methods. Statistical processing was carried out using Microsoft Excel, STATISTICA 10, Spearman correlation coefficient, U — Mann-Whitney test. **Results:** the degree of manifestation of insomnia in the study group №1 and №2 positively correlates with both all SCL-90-R scales and second-order indices. When comparing the studied groups, it was found that the mental state of non-working students is more unstable, the quality of sleep is worse. **Conclusions:** the relationship between the mental state and insomniac disorders in medical students, both working as nurses and not working, has been established. We assume that students who do not work as nurses have low adaptive abilities, as a result of which their mental state is accompanied by more pronounced insomniac disorders.

**Keywords:** medical student working as nurses, quality of sleep of medical students.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Samrkhanova I.I., Kadyrov R.F., Efremov I.S., Abdrakhmanova A.E., Asadullin A.R. Comparative assessment of the relationship between mental health and insomnia of medical students, working and non-working as nurses. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):56-60. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-56-60

### Введение

Традиции высшего медицинского образования в России всегда были тесно связаны с погружением обучающихся в профессиональную среду [1]. Для этого и была внедрена практика вовлечения в работу в медицине студентов-медиков. Многие студенты-медики на старших курсах работают на 0,5 или 0,25 ставки младшим или средним медицинским персоналом, что объясняется рядом причин: желанием студентов обрести финансовую независимость, возможностью получить дополнительные баллы для поступления в ординатуру, нехваткой медицинских работников, в частности среднего медицинского персонала, необходимостью обучающихся развиваться профессионально и получать практический опыт. Так, освоение практических навыков, относящихся к деятельности среднего медицинского и фармацевтического персонала, пригодится в практической деятельности любого врача и провизора, особенно при работе в сельской местности, в военном здравоохранении или отдаленных регионах, так как там часто не хватает среднего медицинского персонала [2].

Издание приказа Минздрава России от 19.03.2012 г. № 239н «Об утверждении Положения о порядке допуска лиц, не завершивших освоение основных образовательных программ высшего медицинского или высшего фармацевтического образования, а также лиц с высшим медицинским или высшим фармацевтическим образованием к осуществлению медицинской или фармацевтической деятельности на должностях среднего медицинского или среднего фармацевтического персонала» позволило решить сразу две основные задачи: восполнить дефицит среднего медицинского персонала и дать реальную практику будущим врачам, пока они заканчивают свое основное обучение [3].

Надо принимать во внимание, что на студентов приходится более высокая психическая нагрузка, чем на штатный медперсонал, так как, помимо работы, у них есть основное место обучения. Так, исследование Anna Średniawa, Dominika Drwiła и др. (2019) в Кракове показало, что 23% студентов испытывают стресс почти каждый день [4]. А данные Chowdhury A.I. и соавт. (2021) из Ноахалийского научно-технического университета говорят о том, что плохое качество сна у студентов влияет на физическое и психическое здоровье, а также вызывает психические проблемы, такие как тревога и депрессия [5]. Об этом же свидетельствуют данные Manzar M.D. и др. (2021) в исследовании в университете Маджма, Аль Маджма, Саудовская Аравия [6].

Следует учитывать, что работа у среднего медицинского персонала происходит, как правило, посменно: с 8:00 до 16:00 работают «дневные» медсестры, с 16:00 до 8:00 утра — «ночные» медсестры. При сменной работе происходит рассинхронизация биологических ритмов, что влечёт за собой негативные последствия, включая изменения поведения и дневной активности, расстройства сна, изменения гормональной регуляции и метаболизма [7]. M. Alqudah и др. (2019) считают, что лишение сна может приводить к галлюцинациям и бредовому поведению и косвенно предрасполагать к множественным системным заболеваниям, которые в совокупности могут влиять на качество жизни человека [8]. А исследователи из Эфиопии (2020) [9] пришли к выводу о том, что у студентов эфиопских колледжей была высокая распространенность бессонницы, которая связана как с тревогой, так и с плохой гигиеной сна.

В наибольшей степени работа по сменному графику ассоциирована с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и сахарного диабета 2 типа. Была обнаружена статистически значимая корреляция между нарушениями сна и ИМТ [10]. Болезни пищеварительного тракта, связанные со сменной работой, изменяются от диспепсии, гастритов и язвенной болезни до изжоги, запоров, метеоризма и нарушения аппетита. Развитию патологии способствует десинхронизация циркадных ритмов желудочно-кишечного тракта, контролирующей желудочную секрецию, активность ферментов и перистальтику кишечника. Посменная работа увеличивает вероятность развития онкологических заболеваний. Патогенетическим механизмом является угнетение синтеза мелатонина искусственным светом в ночное рабочее время, что повышает уровень эстрогенов и способствует росту гормонально-опосредованных опухолей.

Сменная работа может влиять и на психическое здоровье. Доказано, что она связана с более высокими уровнями тревоги и депрессии [11]. Были проведены исследования, в которых выявлена корреляция между суицидальным поведением и инсомнией [12,13]. Дисрегуляция мелатонинергической системы вследствие вынужденной активности в ночные часы патогенетически связана с формированием расстройств употребления алкоголя [14]. Кроме того, была обнаружена взаимосвязь между бессонницей и успеваемостью. По результатам бинарного логистического регрессионного анализа связи между приблизительным расстройством бессонницы и академической успеваемостью/неуспеваемостью,

бессонница была значительно связана с более высокими шансами провала на экзамене [15].

Не найдены научные исследования по проблеме нарушений психического здоровья и нарушений сна у студентов, работающих и не работающих средним медицинским персоналом. В связи с этим, считаем актуальным сравнить психическое состояние и качество сна у этих групп обучающихся.

**Цель исследования** — сравнить выраженность взаимосвязи между психическим состоянием и инсомнией у студентов медицинских вузов, работающих и не работающих средним медицинским персоналом.

#### Материалы и методы

Исследование — рандомизированное. Методы исследования — социологический, психометрический и статистический. Исследование проводилось на базе Башкирского Государственного Медицинского Университета (БГМУ) в период с февраля по апрель 2022 г. Все студенты дали добровольное информированное согласие. Данные были собраны с помощью Google-формы.

В исследование были включены 185 участников, 7 человек в дальнейшем были исключены в связи с дефектами при заполнении бланка опросника. I группа — 172 человека (70 мужчин (41%), 102 женщины (59%), II группа — 66 студентов, которые не совмещают обучение в университете и рабочую деятельность (11 мужчин (16,7%), 55 женщин (83,3%)). Средний возраст участников в обеих группах — 21–23 года.

Для оценки психического состояния использовалась методика SCL-90-R (Symptom Check List-90-Revised, Derogatis, Rickels, Rock, 1976) [16]. Для оценки инсомнических нарушений — Индекс выраженности инсомнии (ISI, Insomnia Severity Index, ISI, Bastien et al, 2001, Savard et al., 2005) [17]. Кроме того, для оценки качества сна использовался Питтсбургский индекс качества сна (PSQI) [18].

Для статистической обработки полученных данных об исследуемых применялись программные пакеты Microsoft Excel, STATISTICA 10. Для оценки нормальности распределения количественных переменных использовался критерий Шапиро-Уилка. В связи с распределением переменных отличным от нормального использовались методы непараметрической статистики. Для установления взаимосвязи между исследуемыми явлениями применялся коэффициент корреляции Спирмена. С целью сравнения исследуемых групп был применен U-критерий Манна-Уитни.

#### Результаты

Распространённость инсомнии в I группе составила 45,9 %, во II группе — 48,5 %. При сравнении групп с применением U-критерия Манна-Уитни мы обнаружили, что у студентов, не работающих средним медицинским персоналом, более высокие баллы опросника SLR-90-R: «Навязчивость» ( $p=0,007$ ), «Сенситивность» ( $p=0,0002$ ), «Депрессия» ( $p=0,0047$ ), «Тревожность» ( $p=0,015$ ), «Фобия» ( $p=0,012$ ). Аналогичная закономерность наблюдается и в индексах второго порядка. Общий индекс тяжести симптомов во II группе выше ( $p=0,002$ ), как и симптоматический дистресс синдром ( $p=0,015$ ). Инсомния оказалась на том же уровне, что и у I группы ( $p=0,899$ ). Аналогичные

результаты были получены при проведении корреляционного анализа с применением метода ранговой корреляции Спирмена между выраженностью изменений психического состояния у I группы, по результатам шкалы SCL-90-R, и выраженностью инсомнических нарушений были получены статистически значимые корреляционные связи: чем выраженнее инсомния, тем более выражены результаты по таким субшкалам, как «Соматизация» ( $R=0,5$ ;  $p=0,000$ ), «Навязчивость» ( $R=0,5$ ;  $p=0,000$ ), «Сенситивность» ( $R=0,4$ ;  $p=0,000$ ), «Депрессия» ( $R=0,5$ ;  $p=0,000$ ), «Тревожность» ( $R=0,4$ ;  $p=0,000$ ), «Враждебность» ( $R=0,4$ ;  $p=0,000$ ), «Фобии» ( $R=0,4$ ;  $p=0,000001$ ), «Психотизм» ( $R=0,4$ ;  $p=0,000$ ), «Паранойальность» ( $R=0,3$ ;  $p=0,0005$ ).

В I группе у студентов с инсомнией общий индекс тяжести симптомов (GST), который отражает глубину расстройства и является индикатором текущего состояния, выше, чем у студентов без инсомнии. Индекс наличного симптоматического дистресса (PTSD) также выше. Данный показатель отражает наличие симптоматических проявлений негативной формы стресса.

#### Обсуждение

Процесс сна тесно связан с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС). В начале сна действие этой системы на организм подавлено, но во второй половине сна её активность начинает возрастать.

Стресс воздействует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и симпатoadреналовую системы, активируя их. Это приводит к выбросу адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, катехоламинов. Избыточный выброс АКТГ приводит к ранним пробуждениям, нарушению сна, инсомнии. В свою очередь при инсомнии в чрезмерный процесс возбуждения вовлекаются отделы головного мозга, отвечающие за эмоции, участки префронтальной коры, регулирующие когнитивную функцию. Избыточный выброс кортизола негативно влияет на гиппокамп, ухудшая память. Все эти процессы приводят к поведенческой и когнитивной дезадаптации [19]. Итогом становится ухудшение психического здоровья.

Более высокие показатели нарушения психического состояния у студентов II группы позволяют предположить, что ввиду данных личностных особенностей не работающие студенты обладают меньшим адаптационным потенциалом и хуже подстраиваются под меняющиеся обстоятельства внешней среды, что и является причиной их выбора не совмещать учебную деятельность и работу. Плохое качество сна может быть связано с повышенным уровнем психического стресса [20], который в свою очередь ассоциирован с определёнными чертами личности студентов [21].

Наши результаты подтверждают данные зарубежных исследователей, фиксирующих ассоциации между нарушениями сна и нарушениями психического здоровья. Однако нет достаточных оснований полагать, что нарушения сна среди работающих студентов связаны именно с их рабочим и учебным графиком, так как у неработающих студентов показатели оказались хуже. Кроме того, мы не учитывали часы, фактически затраченные студентами на обучение и на работу, интенсивность этих видов деятельности в каждом отдельном случае, что требует дополнительного, более глубокого изучения.

### Выводы

Взаимосвязь между психическим состоянием и инсомническими нарушениями у студентов-медиков, как работающих средним медицинским персоналом, так и не работающих, установлена. Мы предполагаем, что студенты, не работающие медсестрами и медбратьями, имеют малые адаптационные способности, вследствие чего их психическое состояние сопровождается

более выраженными инсомническими нарушениями. Полученные результаты могут быть использованы в формировании профилактических мер для сохранения психического здоровья обучающихся, своевременного информирования их о возможных рисках дополнительных нагрузок, а также являться основанием для пересмотра учебных программ студентов медицинских ВУЗов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глыбочко П.В. Образовательно-кадровый континуум в здравоохранении. *Медицинское образование и вузовская наука*. 2015;1(7):6–9. Glybochko P.V. Education-human continuum in health care. *Medical Education and University Science*. 2015;1(7):6–9. (in Russ) eLIBRARY ID: 30024058
2. Трегубов Н., Куликов И.А., Авдеева Н.В. Оптимизация допуска студентов старших курсов к практической работе на должностях среднего персонала. *Сеченовский вестник*. 2015;2(20):57–59. Tregubov V.N., Kulikov I.A., Avdeeva N.V. Optimization of senior students access to work on average staff posts. *Sechenov medical journal*. 2015;2(20):57–59. (in Russ) eLIBRARY ID: 37793543
3. Свистунов А.А., Шубина Л.Б., Грибков Д.М. Доверие к современному медицинскому образованию. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2014;2(16):41–51. Svistunov A.A., Shubina L.B., Gribkov D.M. Confidence to modern medical education. *Medical Education and Professional Development*. 2014;2(16):41–51. (in Russ) eLIBRARY ID: 22257534
4. Średniawa A, Drwiła D, Krotos A, Wojtaś D, Kostecka N, Tomasik T. Insomnia and the level of stress among students in Krakow, Poland. *Trends Psychiatry Psychother*. 2019;41(1):60–68. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0154>
5. Chowdhury AI, Ghosh S, Hasan MF, Khandakar KAS, Azad F. Prevalence of insomnia among university students in South Asian Region: a systematic review of studies. *J Prev Med Hyg*. 2021;61(4):E525–E529. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.4.1634>
6. Manzar MD, Salahuddin M, Pandi-Perumal SR, Bahammam AS. Insomnia May Mediate the Relationship Between Stress and Anxiety: A Cross-Sectional Study in University Students. *Nat Sci Sleep*. 2021;13:31–38. <https://doi.org/10.2147/NSS.S278988>
7. Puttonen S, Härmä M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease - pathways from circadian stress to morbidity. *Scand J Work Environ Health*. 2010;36(2):96–108. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2894>
8. Alqudah M, Balousha SAM, Al-Shboul O, Al-Dwairi A, Alfaqih MA, Alzoubi KH. Insomnia among Medical and Paramedical Students in Jordan: Impact on Academic Performance. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7136906. <https://doi.org/10.1155/2019/7136906>
9. Manzar MD, Noohu MM, Salahuddin M, Nureye D, Albougami A, et al. Insomnia Symptoms and Their Association with Anxiety and Poor Sleep Hygiene Practices Among Ethiopian University Students. *Nat Sci Sleep*. 2020;12:575–582. <https://doi.org/10.2147/NSS.S246994>
10. Gianfredi V, Nucci D, Tonzani A, Amodeo R, Benvenuti AL, et al. Sleep disorder, Mediterranean Diet and learning performance among nursing students: inSOMNIA, a cross-sectional study. *Ann Ig*. 2018;30(6):470–481. <https://doi.org/10.7416/ai.2018.2247>
11. Полуэктов М.Г., Голенков А.В. Нарушения сна у медсестер при сменной работе. *Медицинская сестра*. 2011;(7):33–35. Poluectov M.G., Golenkov A.V. Sleep disorders in shift-work nurses: possibilities of prevention and correction. *Meditsinskaya sestra*. 2011;(7):33–35. (In Russ.) eLIBRARY ID: 17055959
12. Ефремов И.С., Асадуллин А.Р., Насырова Р.Ф., Ахметова Э.А., Юлдашев В.Л. Исследование ассоциации суицидального поведения и расстройств сна у людей с алкогольной зависимостью. *Неврологический вестник*. 2020;LII(2):63–66. Efremov I.S., Asadullin A.R., Nasyrova R.F., Akhmetova E.A., Yuldashev V.L. Reseach of the association of suicidal behavior and sleep disorders in persons with alcohol addiction. *Neurology Bulletin*. 2020;LII(2):63–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/nb18600>
13. Efremov I.S., Asadullin A.R., Akhmetova E.A., Migranova L.R., Yuldashev V.L., et al. Association of single nucleotide variants rs34532313 of the MTNR1A gene and rs10830963 of the MTNR1B gene with suicidal risk in alcohol dependence syndrome and insomnia. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(1):73–80. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-1-73-80>
14. Асадуллин А.Р., Ахметова Э.А., Ефремов И.С., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф., и др. Роль нарушений сна и дисрегуляции мелатонинергической системы в формировании расстройств употребления алкоголя. *Наркология*. 2020;19(3):66–75. Asadullin A.R., Akhmetova E.A., Efremov I.S., Shnyder N.A., Nasyrova R.F., et al. The role of sleep disorders and dysregulation of melatonin in formation of alcohol use disorders. *Narcology*. 2020;19(3):66–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2020.03.66-75>
15. Vedaø Ø, Erevik EK, Hysing M, Hayley AC, Sivertsen B. Insomnia, sleep duration and academic performance: a national survey of Norwegian college and university students. *Sleep Med X*. 2019;1:100005. <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2019.100005>
16. Derogatis L.R. *The SCL-90-R. Clinical Psychometric Research*. Baltimore; 1975.
17. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011;34(5):601–8. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>
18. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
19. Han KS, Kim L, Shim I. Stress and sleep disorder. *Exp Neurobiol*. 2012;21(4):141–50. <https://doi.org/10.5607/en.2012.21.4.141>

20. Alotaibi AD, Alosaimi FM, Alajlan AA, Bin Abdulrahman KA. The relationship between sleep quality, stress, and academic performance among medical students. *J Family Community Med.* 2020;27(1):23-28.  
[https://doi.org/10.4103/jfcm.JFCM\\_132\\_19](https://doi.org/10.4103/jfcm.JFCM_132_19)

21. Gramstad TO, Gjestad R, Haver B. Personality traits predict job stress, depression and anxiety among junior physicians. *BMC Med Educ.* 2013;13:150.  
<https://doi.org/10.1186/1472-6920-13-150>

#### Информация об авторах

**Самрханова Илюза Иршатовна**, студентка 5 курса Лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Башкортостан; [samrkhanova@yandex.ru](mailto:samrkhanova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1852-828X>

**Кадыров Радик Филюзович**, ординатор 1 года по специальности Общая врачебная практика (Семейная медицина) на кафедре Поликлинической терапии ЛФ РНИМУ им Н.И. Пирогова, Москва, Россия; [radikkf1998@gmail.com](mailto:radikkf1998@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-9712-3044>

**Ефремов Илья Сергеевич**, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет; младший научный сотрудник института персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; заведующий психотерапевтическим отделением №3 Республиканского клинического психотерапевтического центра, Уфа, Башкортостан; [efremovilya102@gmail.com](mailto:efremovilya102@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-9994-8656>.

**Абдрахманова Анастасия Евгеньевна**, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, врач-психиатр Республиканского клинического психотерапевтического центра, Уфа, Башкортостан; [anastasiamosyakova@yandex.ru](mailto:anastasiamosyakova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8298-8072>

**Асадуллин Азат Раилевич**, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом ИДПО Башкирский государственный медицинский университет, ведущий научный сотрудник института персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; заместитель главного врача по медицинской части Республиканского клинического психотерапевтического центра, Уфа, Башкортостан; [droar@yandex.ru](mailto:droar@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>.

#### Вклад авторов

И.И. Самрханова, Р.Ф. Кадыров — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

И.С. Ефремов, А.Е. Абдрахманова — получение и анализ данных;

А.Р. Асадуллин — научный руководитель.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Ilyza I. Samrkhanova**, 5th year student of the Medical Faculty of the Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan; [samrkhanova@yandex.ru](mailto:samrkhanova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1852-828X>

**Radik F. Kadyrov**, 1-year resident in the specialty General Medical Practice (Family Medicine) at the Department of Polyclinic Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia; [radikkf1998@gmail.com](mailto:radikkf1998@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-9712-3044>

**Ilya S. Efremov**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, junior researcher at the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Head of the psychotherapeutic department No. 3 of the Republican Clinical Psychotherapeutic Center, Ufa, Bashkortostan; [efremovilya102@gmail.com](mailto:efremovilya102@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-9994-8656>.

**Anastasia E. Abdrakhmanova**, Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, psychiatrist of the Republican Clinical Psychotherapy Center, Ufa, Bashkortostan; [anastasiamosyakova@yandex.ru](mailto:anastasiamosyakova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8298-8072>

**Azat R. Asadullin**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, a leading researcher at the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Deputy Chief Medical Officer of the Republican Clinical Psychotherapy Center, Ufa, Bashkortostan; [droar@yandex.ru](mailto:droar@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>.

#### Authors' contribution

I.I. Samrkhanova, R.F. Kadyrov — research design development, obtaining and analysis of the data;

I.S. Efremov, A.E. Abdrakhmanova — writing the text of the manuscript;

A.R. Asadullin — scientific supervisor.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 06.02.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 11.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 14.04.2023

Обзор  
УДК 616.89  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-61-66>

## Модели патогенеза психосоматических расстройств и концепция психосоматического сценария

А.О. Толоконин

Клиника «Нео Вита», Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Артем Олегович Толоконин, [tolokonin@yandex.ru](mailto:tolokonin@yandex.ru)

**Аннотация.** В настоящее время наблюдается значительная распространенность психосоматических расстройств: от 15 до 50% в общей популяции, 21-33% в амбулаторных и 28-53% в стационарных учреждениях соматического профиля. Однако с учетом разнообразия клинических проявлений психосоматических расстройств и обращения за помощью пациентов не только к психиатрам, но и к врачам других специальностей, и к представителям нетрадиционной медицины, в реальности эти показатели существенно выше. Несвоевременное обнаружение психосоматического фактора развития соматического заболевания часто приводит к назначению необоснованного и дорогостоящего лечения, в том числе и инвазивных вмешательств. Основной причиной психосоматических расстройств является стресс, длительное воздействие которого на организм приводит к функциональным изменениям в органах и их постепенному разрушению. В связи с высокой актуальностью проблемы верификации психосоматических расстройств целью настоящего исследования явилась разработка интегрального подхода к диагностике психосоматических заболеваний на основании анализа существующих концепций и понятий; для достижения этой цели был проведен обзор литературы с использованием электронных библиотек Scopus, PubMed, Cochrane Library и CyberLeninka по ключевым словам «психосоматическое расстройство», «психосоматика», «психосоматическая медицина». Предложена концепция психосоматического сценария заболевания (свидетельство о депонировании № 2207787), основанного на объединении знаний классической западной, восточной медицины и психотерапии, что позволяет врачу проанализировать, осознать психосоматический сценарий заболевания и увидеть, из-за каких психоэмоциональных конфликтов самого человека и/или унаследованных им от родителей и предков, а также искаженных представлений о своем настоящем и будущем, был запущен механизм адаптации к этим искажениям в физическом теле в виде заболевания.

**Ключевые слова:** обзор, психосоматические расстройства, стресс, психосоматический сценарий.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Толоконин А.О. Модели патогенеза психосоматических расстройств и концепция психосоматического сценария. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(2):61-66. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-61-66

## Models of pathogenesis of psychosomatic disorders and the concept of psychosomatic scenario

A.O. Tolokonin

Clinic "Neo Vita", Moscow, Russia

Corresponding author: Artem O. Tolokonin, [tolokonin@yandex.ru](mailto:tolokonin@yandex.ru)

**Abstract.** Currently, there is a significant prevalence of psychosomatic disorders: from 15 to 50% in the general population, 21-33% in outpatient and 28-53% in inpatient somatic institutions. However, taking into account the variety of clinical manifestations of psychosomatic disorders and patients' seeking help not only from psychiatrists, but also from doctors of other specialties and representatives of nontraditional medicine, in reality these indicators are significantly higher. Untimely detection of the psychosomatic factor in the development of somatic disease often leads to the appointment of unreasonable and expensive treatment, including invasive interventions. The main cause of psychosomatic disorders is stress, prolonged exposure to which on the body leads to functional changes in the organs and their gradual destruction. Due to the high relevance of the problem of verification of psychosomatic disorders, the aim of this study was to develop an integrated approach to the diagnosis of psychosomatic diseases based on the analysis of existing concepts and notions; to achieve this goal, a literature review was conducted using Scopus, PubMed, Cochrane Library and CyberLeninka electronic libraries using keywords "psychosomatic disorder", "psychosomatics", "psychosomatic medicine". The concept of psychosomatic scenario of the disease (certificate of deposit No. 2207787) is suggested, based on combining the knowledge of classical Western, Eastern medicine and psychotherapy, which allows the doctor to analyze, realize the psychosomatic scenario of the disease and see, what psychoemotional conflicts of the person himself and/or inherited from parents and ancestors, as well as distorted ideas about his present and future, was launched by the mechanism of adaptation to these distortions in the physical body in the form of a disease.

**Keywords:** review, psychosomatic disorders, stress, psychosomatic scenario.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Tolokonin A.O. Models of pathogenesis of psychosomatic disorders and the concept of psychosomatic scenario. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):61-66. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-61-66

### Введение

Психосоматические расстройства (ПР) — патологические состояния, возникающие в результате взаимодействия психических и соматических провоцирующих факторов и приводящие к развитию психических расстройств как реакции на соматическую патологию, соматического заболевания на фоне психогенных факторов, а также к соматизации психических нарушений [1-4].

Распространённость ПР составляет от 15 до 50% в общей популяции, 21–33% — в амбулаторных и 28–53% — в стационарных учреждениях соматического профиля [5–8]. Однако с учётом разнообразия клинических проявлений ПР и обращения за помощью пациентов не только к психиатрам, но и к врачам других специальностей и к представителям нетрадиционной медицины в реальности эти показатели существенно выше. Несвоевременное обнаружение психосоматического фактора развития соматического заболевания часто приводит к назначению необоснованного и дорогостоящего лечения, в том числе и инвазивных вмешательств [9, 10].

В связи с высокой актуальностью проблемы верификации психосоматических расстройств целью настоящего исследования явилась разработка интегрального подхода к диагностике психосоматических заболеваний на основании анализа существующих концепций и понятий. Для достижения этой цели был проведён обзор литературы с использованием электронных библиотек Scopus, PubMed, Cochrane Library и CyberLeninka по ключевым словам «психосоматическое расстройство», «психосоматика», «психосоматическая медицина».

Термин «психосоматика» (от греч. «психо» — разум, «сома» — тело) был введён немецким психиатром Хайнротом в 1818 г. В 1922 г. Феликс Дойч сформулировал понятие «психосоматическая медицина», однако современный вид она приобрела только в 1930-х гг. в результате слияния двух концепций — психогенеза болезни и холизма, — имеющих древнюю традицию в западной мысли и медицине [11]. Идея психогенеза привела к появлению концепции психосоматического заболевания — физического недуга, вызванного психологическими факторами, в том числе особенностями личности и подсознательными конфликтами [12–14].

В настоящее время психосоматическая медицина основывается на главных постулатах мультикаузальности биопсихосоциальной модели, предложенной терапевтом и психоаналитиком Джорджем Энгелем [15]. Так, состояние болезни или относительного здоровья — это следствие взаимодействия между биологическими (наследственность, контакт с инфекционными агентами), психическими (особенности личности, психические расстройства) и социальными факторами (наличие родственников, друзей, условия работы, психологическое благополучие на работе).

Психосоциальные факторы могут способствовать, поддерживать или изменять течение болезни; их

относительная тяжесть может варьироваться от болезни к болезни, от одного человека к другому и даже между двумя различными эпизодами одного и того же заболевания у одного человека. Это может влиять на восприимчивость к болезни путем активации различных путей ЦНС [16–18].

### Стресс как основа психосоматических расстройств

Согласно рекомендациям 6-го семинара Всемирной организации здравоохранения, проведённого в Швейцарии в 1970 г., основной составляющей ПР следует считать физиологические расстройства на фоне ярких эмоций. Эмоциональное напряжение, обусловленное стрессом, приводит к гиперактивации нейроэндокринной и вегетативной нервной систем, что в совокупности с наследственной предрасположенностью приводит к заболеванию того или иного внутреннего органа [19]. Психоаналитик Франц Александер рассматривал ПР как пограничные состояния между неврозом и психозом [20].

В первую очередь стресс влияет на нейроэндокринную систему, координирующую работу всего организма, регулируя функции сердечно-сосудистой и иммунной систем, а также поведенческие реакции. Высвобождаются нейротрансмиттеры катехоламины, в частности допамин, норадренин, адреналин. По сознательной команде мозга двигательные нейроны отвечают за добровольные движения, например, за сжатие зубов. В стрессовой ситуации сжатие зубов под влиянием моторных нейронов может происходить аналогичным образом, но это действие необязательно осуществляется осознанно. В ответ на стресс активизируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, вследствие чего происходит усиленная выработка кортикостероидов, обладающих антистрессорным эффектом [21]. По мнению учёных, изучавших влияние биологических стрессовых реакций психологического, физиологического и физического генеза на организм, в ответ на хронический стресс происходит активация врождённого и адаптивного иммунитета, что приводит к изменениям в процессах созревания и функционирования дендритных клеток, нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, а также к повышенной выработке цитокинов, нивелирующих иммуносупрессивное действие кортикостероидов. Так, обнаруживается высокий уровень ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , способствующего транскрипции генов провоспалительных цитокинов, которые могут преодолеть гематоэнцефалический барьер, действуя на центральные моноаминовые нейротрансмиттеры. Иммуноактивные субстанции становятся причиной «болезненного поведения», имитирующего депрессию [22, 23]. Fuligni A.J. et al. сообщают о повышенном уровне С-реактивного белка (маркера воспалительной реакции) у мужчин и женщин на фоне хронического стресса [24]. Подавление врождённого и адаптивного иммунного ответа осуществляется путём нарушения баланса Т-хелперов 1 и 2 типа: уменьшение

числа иммунопротекторных клеток становится причиной развития хронического воспаления [25]. Кроме того, по результатам молекулярно-биологических исследований, страх и тревога напрямую активируют определённые гены посредством ацетилирования гистонов и деметилирования, что приводит к изменению структуры хроматина и развитию неопластических, аутоиммунных и психических расстройств [26]. Таким образом, постоянная тревога и непроработанные переживания могут стать причиной соматического заболевания.

Американскими учёными были выделены наиболее часто встречаемые психосоматические заболевания, так называемая «святая семёрка» или «болезни стресса»: эссенциальная гипертензия, бронхиальная астма, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, неспецифический язвенный колит, атопический дерматит, ревматоидный артрит, гипертиреоз [27, 28]. В настоящее время установлено, что заболеваниями с психосоматической этиологией являются также псориаз, красный плоский лишай, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, бесплодие, мигрень и многие другие [29]. Как правило, эти заболевания имеют хроническое рецидивирующее течение с эпизодами обострения на фоне стресса. Длительно существующие функциональные изменения постепенно разрушают органы-мишени, и процесс приобретает соматический характер.

#### Основные представления о природе болезни

Для более глубокого понимания роли состояния души человека в патогенезе соматозов необходимо рассмотреть имеющиеся представления о причине развития болезни.

Западная медицина не признаёт влияние разума и духа на тело человека, воспринимая организм исключительно как механическую материю, состоящую из «костей и химического бульона» [30]. С позиции «традиционных» врачей к развитию того или иного заболевания приводит дисфункция органов и систем вследствие различных нарушений на физиологическом уровне. В восточной медицине большее внимание уделяется не состоянию структуры внутренних органов, а качеству их функционирования. Организм рассматривается как единая саморегулируемая экосистема. Считается, что различные недуги в организме вызывает дисбаланс энергии инь и ян, возникающий в результате чрезмерно испытываемых эмоций [31, 32]. Согласно эзотерическим представлениям, болезнь также развивается в результате блокировки, заборов или замедления циркуляции энергии в различных системах организма. Особое внимание в эзотерической патофизиологии уделяется дисбалансу. Выпадение из состояния динамического равновесия на любом уровне (физическом, энергетическом, эмоциональном, ментальном) может стать причиной высокого риска развития как соматических, так и психических заболеваний. [33, 34]. С одной из наиболее распространённых точек зрения главной составляющей патогенеза любой болезни является трансцендентная духовность. Так, верующим человеком болезнь воспринимается как данность и предупреждение высших сил о необходимости пересмотреть свои жизненные установки и искупить грехи. Приверженцы психосоматической теории утверждают, что на уязвимость человека к определённым заболеваниям

могут влиять личностные особенности пациента, в том числе наличие алекситимии, а также высокая аллостатическая нагрузка (частые стрессовые события и низкая адаптация к ним). По результатам многочисленных контролируемых исследований была обнаружена статистически достоверная взаимосвязь стрессовых жизненных событий и бронхиальной астмы, сахарного диабета, болезни Кушинга, гипоталамической аменореи, язвенной болезни, воспалительных заболеваний кишечника, функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, инфаркта миокарда, функциональных заболеваний сердечно-сосудистой системы, аутоиммунных заболеваний, онкологии, инфекционных заболеваний, псориаза, гнездовой алопеции, крапивницы, мигрени, нарушения мозгового кровообращения, внезапной смерти [35–47].

К сожалению, каждая из вышеописанных концепций характеризует только одно из четырех звеньев развития заболевания. Подобная однополярность взглядов не позволяет сформировать полноценную картину человека как биопсихосоциального и духовного объекта, в связи с чем мною был предложен термин, объединяющий всё, до сих пор разрозненные, аспекты развития соматического заболевания — интегральный психосоматический сценарий.

#### Психосоматический сценарий заболевания

На основании личного опыта, накопленного за долгие годы научной и практической работы с психосоматическими больными, мною был предложен и запатентован (свидетельство о депонировании № 2207787) термин «психосоматический сценарий заболевания» — сочетание программирующих и запускающих психотравм, отношения к болезни и её влияние на физическое и эмоциональное состояние, а также оценки своего будущего человеком. На мой взгляд, во время каждого сеанса психотерапии необходимо работать с тремя аспектами жизни человека (настоящим, прошлым и будущим), при этом уделяя основное внимание аспектам, вызывающим наибольшее напряжение. Выявление психосоматического сценария заболевания — фундаментальное условие успешной работы по исцелению человека. Благодаря раскрытию психосоматического сценария заболевания врач может комплексно решать проблему восстановления здоровья, деликатно используя в своей практике знания, накопленные человечеством за многовековую историю развития искусства исцеления, беря от каждого подхода только лучшее и не ограничивая себя рамками одной системы.

Задача психосоматического подхода — объединить знания классической западной, восточной медицины и психотерапии. Понимание этих трёх основ позволяет врачу проанализировать, осознать психосоматический сценарий заболевания и увидеть, из-за каких психозомоциональных конфликтов самого человека и/или унаследованных им от родителей и предков, а также искаженных представлений о своем настоящем и будущем, был запущен механизм адаптации к этим искажениям в физическом теле в виде заболевания (рис.1).

Сеанс психотерапии должен включать глубокий анализ анамнеза пациента для обнаружения истинных причин соматической болезни, иными словами для выявления психосоматического сценария, что позволит составить



Рисунок 1. Три аспекта жизни человека для работы психотерапевта с психосоматическими проблемами  
 Figure 1. Three aspects of human's life in psychotherapist's work with psychosomatic issue

эффективный план лечения. Прежде всего необходимо оценить, как сам пациент воспринимает имеющиеся симптомы, с каким внутренним конфликтом связывает их появление. Одним из важнейших моментов в ходе диагностики является поиск программирующих причин — эмоционально-негативных переживаний в прошлом, которые сформировали дальнейшую стратегию и закрепили её в настоящем. Как правило, «распаковка» конфликта происходит во время сеанса гипноза: при погружении пациента в безопасное состояние его подсознание позволяет ему вспомнить и снова пережить конфликт. Глубокая проработка с лечащим врачом позволяет разрядить первичный конфликт и способствует выздоровлению.

### Заключение

Согласно Уставу Всемирной организации здравоохранения, здоровым может считаться полностью физически, душевно и социально благополучный человек. Напряжённый ритм жизни и высокая стрессовая нагрузка на современное общество обуславливают широкую распространённость психосоматических расстройств, со временем имеющих тенденцию к соматизации с деструкцией органов-мишеней. Использование концепции психосоматического сценария позволяет провести своевременную диагностику и эффективное лечение психосоматического заболевания, что значительно улучшает качество жизни пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Психосоматические расстройства в клинической практике. Под ред. акад. РАН Смуглевича А.Б. М.: МЕДпресс-информ, 2019. Smulevich A.B., ed. *Psikhosomaticheskie rasstroïstva v klinicheskoi praktike*. Moscow: MEDpress-inform, 2019. (In Russ.)
2. Strain JJ. Globalization of psychosomatic medicine. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017;48:62-64. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.07.003>
3. Wise TN, Balon R. Psychosomatic medicine in the 21st century: understanding mechanisms and barriers to utilization. *Adv Psychosom Med*. 2015;34:1-9. <https://doi.org/10.1159/000369043>
4. Sharma SC. Psychosomatic medicine: bridging emotion and disease. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2007;5(2):151-2. PMID: 18604010.
5. Cao J, Ding L. Psychosomatic Practice in Gastroenterology: New Insights and Models from China. *Psychother Psychosom*. 2019;88(6):321-326. <https://doi.org/10.1159/000502780>. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31533116.
6. Chandrashekar CR, Math SB. Psychosomatic disorders in developing countries: current issues and future challenges. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19(2):201-6. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000214349.46411.6a>
7. Desai KM, Kale AD, Shah PU, Rana S. Psychosomatic Disorders: A Clinical Perspective and Proposed Classification System. *Arch Iran Med*. 2018;21(1):44-45. PMID: 29664670.

8. Kalus A. Psychosomatic disorders among adopted people. *Adv Exp Med Biol.* 2013;755:369-73. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-4546-9\\_47](https://doi.org/10.1007/978-94-007-4546-9_47)
9. Kradin RL. Psychosomatic disorders: the canalization of mind into matter. *J Anal Psychol.* 2011;56(1):37-55. <https://doi.org/10.1111/j.1468-5922.2010.01889.x>
10. Wei J, Zhang L, Zhao X, Fritzsche K. Current Trends of Psychosomatic Medicine in China. *Psychother Psychosom.* 2016;85(6):388-390. <https://doi.org/10.1159/000447780>
11. Lipowski ZJ. Psychosomatic medicine: past and present. Part I. Historical background. *Can J Psychiatry.* 1986;31(1):2-7. <https://doi.org/10.1177/070674378603100102>
12. Schneck JM. Psychosomatic medicine. *JAMA.* 1979;242(24):2664. PMID: 387986.
13. Wolf S. Historical perspectives of psychosomatic medicine. *J Okla State Med Assoc.* 1971;64(7):317-22. PMID: 5566742.
14. García-Albea Ristol E, García-Albea Martín J. Cerebro, mente y síntoma [Brain, mind and symptoms]. *Rev Neurol.* 2006;42(7):439-43. (In Spanish). PMID: 16602062.
15. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 1977;196(4286):129-36. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
16. Egan M, Tannahill C, Petticrew M, Thomas S. Psychosocial risk factors in home and community settings and their associations with population health and health inequalities: a systematic meta-review. *BMC Public Health.* 2008;8:239. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-239>
17. Iavicoli S, Cesana G, Dollard M, Leka S, Sauter SL. Psychosocial Factors and Workers' Health and Safety. *Biomed Res Int.* 2015;2015:628749. <https://doi.org/10.1155/2015/628749>
18. Kissen DM. The significance of syndrome shift and late syndrome association in psychosomatic medicine. *J Nerv Ment Dis.* 1963;136:34-42. <https://doi.org/10.1097/00005053-196301000-00004>
19. World Health Organization. *The third ten years of the World Health Organization.* 1968-1977. Geneva: WHO Press; 2008.
20. Alexander F. The development of psychosomatic medicine. *Psychosom Med.* 1962;24:13-24. <https://doi.org/10.1097/00006842-196201000-00004>
21. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(4):383-95. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith>
22. Matalka KZ. Neuroendocrine and cytokines-induced responses to minutes, hours, and days of mental stress. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003;24(5):283-92. PMID: 14646999.
23. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res.* 2014;58(2-3):193-210. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8517-0>
24. Fuligni AJ, Telzer EH, Bower J, Cole SW, Kiang L, Irwin MR. A preliminary study of daily interpersonal stress and C-reactive protein levels among adolescents from Latin American and European backgrounds. *Psychosom Med.* 2009;71(3):329-33. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181921b1f>
25. Calcagni E, Elenkov I. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:62-76. <https://doi.org/10.1196/annals.1351.006>
26. Klengel T, Binder EB. Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions. *Neuron.* 2015;86(6):1343-57. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.036>
27. Wright L. Conceptualizing and defining psychosomatic disorders. *Am Psychol.* 1977;32(8):625-8. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.32.8.625>
28. Eastwood MR. Epidemiological studies in psychosomatic medicine. *Int J Psychiatry Med.* 1975;6(1-2):125-52. PMID: 773850.
29. Tatayeva R, Ossadchaya E, Sarculova S, Sembayeva Z, Koigeldinova S. Psychosomatic Aspects of The Development of Comorbid Pathology: A Review. *Med J Islam Repub Iran.* 2022;36:152. <https://doi.org/10.47176/mjiri.36.152>
30. Attena F. Limitations of Western Medicine and Models of Integration Between Medical Systems. *J Altern Complement Med.* 2016;22(5):343-8. <https://doi.org/10.1089/acm.2015.0381>
31. Xu Q, Bauer R, Hendry BM, Fan TP, Zhao Z, et al. The quest for modernisation of traditional Chinese medicine. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13:132. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-132>
32. Liu S, Zhu JJ, Li JC. The interpretation of human body in traditional Chinese medicine and its influence on the characteristics of TCM theory. *Anat Rec (Hoboken).* 2021;304(11):2559-2565. <https://doi.org/10.1002/ar.24643>
33. Carpenter JT. Meditation, esoteric traditions--contributions to psychotherapy. *Am J Psychother.* 1977;31(3):394-404. <https://doi.org/10.1176/appi.psychotherapy.1977.31.3.394>
34. Sheaffer R. Unexplained or esoteric? *Science.* 1974;185(4153):735. <https://doi.org/10.1126/science.185.4153.735>
35. Sonino N, Guidi J, Fava GA. Psychological aspects of endocrine disease. *J R Coll Physicians Edinb.* 2015;45(1):55-9. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2015.113>
36. Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;96(3):7-26.  
Olisova O.Y., Anpilogova E.M. Systemic treatment of psoriasis: from methotrexate to biologics. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(3):7-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1162>
37. Яцкова О.С., Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Влияние фототерапии на психоэмоциональный статус больных псориазом: оценка депрессии, тревоги и качества жизни. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2022;25(4):279-287.  
Yazkova O.S., Olisova O.Y., Anpilogova E.M. Effect of phototherapy on psychoemotional state in psoriasis: assessment of depression, anxiety and quality of life. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2022;25(4):279-287. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv111579>
38. Paykel E.S. Methodology of life events research; in Fava GA, Wise TN (eds). *Research Paradigms in Psychosomatic Medicine.* Basel, Karger; 1987.
39. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med.* 1993;153(18):2093-101. PMID: 8379800.
40. Hubbard J.R., Workman E.A., eds. *Handbook of Stress Medicine.* Boca Raton, CRC Press, 1998.
41. Sonino N, Fava GA, Boscaro M, Fallo F. Life events and neurocirculatory asthenia. A controlled study. *J Intern Med.* 1998;244(6):523-8. PMID: 9893106.
42. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation.* 1999;99(16):2192-217. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.16.2192>
43. Олисова О.Ю., Snarskaya ES, Smirnova LM, Grabovskaya O, Anpilogova EM. Dermatitis artefacta: self-inflicted genital injury. *Int Med Case Rep J.* 2019;12:71-73. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S192522>

44. Волель Б.А. Инволюционная истерия: аспекты клиники, психосоматические корреляции, терапия. *Психические расстройства в общей медицине*. 2007;2(3):50-54.  
Volel B.A. Involutionary hysteria: aspects of clinic, psychosomatic correlates, therapy. *Mental disorders in general medicine*. 2007;2(3):50-54. (in Russ.)  
eLIBRARY ID: 15283992
45. Волель Б.А., Петелин Д.С., Ахапкин Р.В., Мalyutina А.А. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):78-82.  
Volel B.A., Petelin D.S., Akhapkin R.V., Malyutina A.A. Cognitive impairment in anxiety disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):78-82. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-78-82>
46. Волель Б.А. Небредовая ипохондрия (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*. 2009;2:49-63.  
Volel B.A. Non-breaking hypochondria (review of the literature). *Mental disorders in general medicine*. 2009;2:49-63 (in Russ.)  
eLIBRARY ID: 15337581

#### Информация об авторе

**Толоконин Артем Олегович**, к.м.н., врач-психиатр, психотерапевт, сексолог, Клиника «Нео Вита», Москва, Россия, [tolokonin@yandex.ru](mailto:tolokonin@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0306-4494>

#### Information about the author

**Artem O. Tolokonin**, Cand. Sci. (Med.), Psychiatrist, psychotherapist, sexologist, Moscow, Russia, e-mail: [tolokonin@yandex.ru](mailto:tolokonin@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0306-4494>

Поступила в редакцию / *Received*: 19.02.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 27.02.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 11.03.2023

Оригинальная статья  
УДК:616.1+616.24:616.153.96  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-67-75>

## Клинико-биохимические фенотипы при кардиореспираторной коморбидности

Т.В. Прокофьева<sup>1</sup>, О.А. Башкина<sup>1</sup>, О.С. Полунина<sup>1</sup>, И.В. Севостьянова<sup>1</sup>, Е.Л. Гриценко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup>Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Васильевна Прокофьева, [prokofeva-73@inbox.ru](mailto:prokofeva-73@inbox.ru)

**Аннотация.** Цель: оценить частоту развития повторного инфаркта миокарда, инсульта и летальности у больных с разными фенотипами инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких. **Материалы и методы:** обследованы 325 больных инфарктом миокарда (195 больных инфарктом на фоне хронической обструктивной болезни лёгких, 130 — без хронической обструктивной болезни лёгких). Исследовались маркеры эндогенной интоксикации: молекулы средней массы, гематологические индексы интоксикации, показатели газового состава крови, апоптоза, перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты, воспаления и функции почек. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 26.0. **Результаты:** При проведении двухэтапного кластерного анализа сформировалось четыре кластера, которые были обозначены как «полимаркерно-ретенционный», «некротически-воспалительный», «гипоксически-воспалительный» и кластер с отсутствием синдрома эндогенной интоксикации. Среди больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких у 53,3% больных преобладал гипоксически-воспалительный фенотип. Некротически-воспалительный фенотип отмечался у 8,2% больных, полимаркерно-ретенционный — у 36,9%, фенотип с отсутствием синдрома эндогенной интоксикации — у 1,5% больных. Повторный инфаркт миокарда, инсульт и летальность составили комбинированную конечную точку. Наибольшая частота достижения комбинированной конечной точки отмечалась при полимаркерно-ретенционном фенотипе у 37 (55,2%) больных. **Заключение:** сосудистые жизнеугрожающие и фатальные события (повторный инфаркт миокарда, инсульт, смертность от кардиальных причин) в процессе 12-месячного наблюдения наиболее характерны для полимаркерно-ретенционного фенотипа. Клиническими особенностями данного фенотипа являлись частое наличие Q-образующего ИМ, трансмуральное повреждение миокарда, наличие осложнений в остром периоде. ХОБЛ у этих пациентов характеризовалась длительным течением, высоким индексом курьльщика, преимущественно 3-й степенью бронхообструкции, частыми обострениями. Итоги данного исследования позволяют осуществлять персонализированный подход к оценке годового прогноза у больных с острым инфарктом миокарда на фоне ХОБЛ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь лёгких, кардиореспираторная коморбидность, фенотипы, синдром эндогенной интоксикации.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Прокофьева Т.В., Башкина О.А., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Гриценко Е.Л. Клинико-биохимические фенотипы при кардиореспираторной коморбидности. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(2):67-75. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-67-75

## Clinical and biochemical phenotypes in cardiorespiratory comorbidity

T.V. Prokofyeva<sup>1</sup>, O.A. Bashkina<sup>1</sup>, O.S. Polunina<sup>1</sup>, I.V. Sevostyanova<sup>1</sup>, E.L. Gritsenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Alexandro-Mariinsky regional clinical hospital, Astrakhan, Russia

Corresponding author: Tatyana V. Prokofyeva, [prokofeva-73@inbox.ru](mailto:prokofeva-73@inbox.ru)

**Abstract. Objective:** to estimate the incidence of recurrent myocardial infarction, stroke, and mortality in patients with different phenotypes of myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease. **Materials and methods:** 325 patients with myocardial infarction were examined: 195 patients with infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease and 130 patients without chronic obstructive pulmonary disease. We studied markers of endogenous intoxication: molecules of average mass, hematological indexes of intoxication, blood gas composition, apoptosis, protein peroxidation, lipid and antioxidant protection, inflammation and renal function. Statistical processing of the data was performed using SPSS 26.0 software package. Results: A two-stage cluster analysis formed four clusters, which were labeled as «polymarker-retentive», «necrotic-inflammatory», «hypoxic-inflammatory», and a cluster with no endogenous intoxication syndrome. Among patients with myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease, the

hypoxic-inflammatory phenotype prevailed — in 53.3% of patients. Necrotic-inflammatory phenotype was noted in 8.2% of patients, hypoxic-inflammatory — in 36.9% of patients, phenotype with the absence of endogenous intoxication syndrome — in 1.5% of patients. Recurrent myocardial infarction, stroke and mortality constituted the combined endpoint. The highest incidence of the combined endpoint was observed in the polymarker-retentive infarct phenotype — in 37 (55.2%) patients. Conclusion: Vascular life-threatening and fatal events (recurrent myocardial infarction, stroke, death from cardiac causes) during 12-month follow-up are most typical for the polymarker-retentive phenotype. The clinical features of this phenotype were the frequent presence of Q-shaped MI, transmural myocardial damage, and the presence of complications in the acute period. COPD in these patients was characterized by a long course, high smoker's index, mostly 3rd degree bronchoobstruction, and frequent exacerbations. The results of this study allow for a personalized approach to the assessment of the annual prognosis in patients with acute myocardial infarction against COPD.

**Keywords:** myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, cardiorespiratory comorbidity, phenotypes, endogenous intoxication syndrome.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Prokofyeva T.V., Bashkina O.A., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Gritsenko E.L. Clinical and biochemical phenotypes in cardiorespiratory comorbidity. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):67-75. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-67-75

### Введение

Коморбидность является актуальной проблемой современного здравоохранения, так как больной с наличием нескольких заболеваний на амбулаторном приёме или в стационаре является скорее правилом, чем исключением [1]. В связи с этим актуализируются вопросы диагностики, ведения коморбидных больных и прогнозирования исходов имеющихся у них заболеваний [2].

Одной из наиболее распространённых является кардиореспираторная коморбидность, в ряду которой особое место занимает инфаркт миокарда (ИМ) на фоне хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) [3, 4]. В условиях данной коморбидности повышается вероятность атипичного течения инфаркта, связанной с этим поздней диагностики, ухудшается прогноз как в остром периоде, так и на постстационарном этапе [5–7]. Это обуславливает важность выделения среди коморбидных больных ИМ лиц с высоким риском жизнеугрожающих сосудистых осложнений (повторного ИМ, инсульта) и летального исхода, а также своевременной коррекции модифицируемых предикторов неблагоприятных событий.

На сегодняшний день в работах многих авторов показано, что для патологических состояний характерен синдром эндогенной интоксикации (СЭИ). В основе его лежит избыточное накопление эндотоксинов вследствие их гиперпродукции или нарушенного выведения. СЭИ увеличивает тяжесть патологического процесса и ухудшает прогноз заболевания [8, 9]. Оценка эндотоксикоза может лечь в основу прогнозирования течения и исхода ИМ у больных с ХОБЛ.

Существует множество лабораторных маркеров СЭИ, что несколько затрудняет его изучение. Одним из решений данной проблемы может стать фенотипирование больных [10, 11]. Выделение клинико-биохимических фенотипов и анализ исходов ИМ на фоне ХОБЛ может помочь в прогнозировании исходов инфаркта.

**Цель исследования** — оценить частоту развития повторного инфаркта миокарда, инсульта и летальности у больных с разными фенотипами инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких.

### Материалы и методы

Обследованы 325 больных ИМ, получавших лечение в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО АМОКБ

г. Астрахани (2016–2019 гг.). Из них основную группу составили 195 больных ИМ на фоне ХОБЛ. 130 больных ИМ не имели ХОБЛ и составили группу сравнения. Диагноз ИМ выставлялся на основании клинических рекомендаций «Четвёртое универсальное определение инфаркта миокарда» от 2018 г. [12]. Всем пациентам выполнялась коронароангиография. Лечение больных ИМ осуществлялось в соответствии с Клиническими рекомендациями [13, 14]. Медиана возраста составила 56,0 [52,0; 60,0] лет. Среди больных ИМ на фоне ХОБЛ было 189 мужчин и 6 женщин. Q-ИМ имел место у 146 (74,9%) пациентов, не-Q-ИМ — у 49 (25,1%). У 84 человек (43,1%) течение ИМ было осложнённым (острая сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости).

Диагноз ХОБЛ устанавливался по клиническим рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких», пересмотр 2020 г. [15]. Выраженность бронхообструкции у больных ИМ на фоне ХОБЛ была распределена следующим образом: II степень — 68 (34,9%), III — 88 (45,1%), IV — 39 (20,0%) человек. Стаж курения составил 35 [30; 40] лет, индекс курения — 18,85 [16,0; 22,7] пачка/лет.

Медиана возраста больных ИМ без ХОБЛ составила 56,0 [50,0; 62,0] лет. В этой группе было 89 мужчин и 41 женщина. Q-ИМ развился у 101 (77,7%) пациентов, не-Q-ИМ — у 29 (22,3%). Осложнения острого периода ИМ развились у 32 (24,6%) больных.

Данное исследование является когортным проспективным. Проведение его было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 18.01.2016, протокол № 12).

Критерии включения — наличие документированного ИМ I типа, развившегося в течение 2 часов от момента ангинозного приступа, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения — возраст старше 65 лет, наличие соматической патологии, способной оказать влияние на результаты исследования (сахарный диабет, печёночная, почечная недостаточность, онкологические заболевания).

Всем больным выполнялись стандартные общеклинические исследования. Помимо этого, проводились специальные методы обследования, направленные на определение маркеров СЭИ. Уровень молекул средней массы

(MCM) оценивался посредством прямой спектрометрии (на спектрофотометре Cary 50 Scan UV VS, производство «Varian», Австралия), маркеры оксидативного стресса определялись при помощи иммуно-флюоресцентного анализа (на анализаторе иммуноферментных реакций «Униплан» АИФР-01, производство ЗАО «Пикон»), содержание клеток в апоптозе определялось методом проточной цитофлуориметрии (на проточном цитофлуориметре «Navious» «Beckman Coulter», США).

Анализ полученных данных проводился при помощи программы SPSS, версия 26.0. Проверка на нормальность распределения количественных признаков в группах и отдельных подгруппах осуществлялась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова. Поскольку во всех случаях имело место непараметрическое распределение данных, значения оценивались в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Для выявления статистической значимости в трёх и более исследуемых группах использовался критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони с последующими попарными апостериорными сравнениями групп между собой. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. При сопоставлении групп по категориальному признаку использовался  $\chi^2$  Пирсона. Кластеризация больных осуществлялась посредством двухэтапного кластерного анализа. Для отнесения больного к тому или иному кластеру был осуществлён дискриминантный анализ с шаговым отбором предикторов.

### Результаты

На первом этапе исследования нами были определены маркеры синдрома эндогенной интоксикации с последующей кластеризацией полученного массива данных. В качестве маркеров СЭИ выступили молекулы средней массы (MCM) в плазме, эритроцитах и моче, гематологические индексы интоксикации (лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс сдвига лейкоцитов крови, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), сатурация, удельный вес циркулирующих мононуклеаров крови на стадии раннего апоптоза, маркеры перекисного окисления липидов и белков (малоновый диальдегид, продукты перекисного окисления белков) и антиоксидантной защиты (общая супероксиддисмутаза), воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок и лактоферрин), маркеры функции почек (мочевина, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, наличие протеинурии). Исходом двухэтапного кластерного анализа полученных лабораторных данных стало формирование четырех кластеров. Они были обозначены как «полимаркерно-ретенционный», «некротически-воспалительный», «гипоксически-воспалительный» и кластер с отсутствием СЭИ. Полимаркерно-ретенционный тип СЭИ характеризовался наиболее высокими уровнями маркеров эндотоксикоза, апоптоза, воспаления, перекисного окисления липидов и белков и низкими уровнями антиоксидантной защиты, наиболее высокими значениями креатинина и низкими значениями скорости клубочковой фильтрации. Полученные результаты свидетельствовали о выраженности СЭИ с нарушением элиминации эндотоксинов. Доля данного кластера составила 16,8%. При некротически-воспалительном и гипоксически-воспалительном типах СЭИ отмечалось

умеренное повышение показателей, характеризующих эндотоксикоз. Принципиальным различием между этими классами было соотношение маркеров перекисного окисления липидов и белков и антиоксидантной защиты. Для некротически-воспалительного типа СЭИ было характерно повышение маркеров перекисного окисления липидов и белков при низком значении маркеров антиоксидантной защиты. Это характерно для острых стрессовых ситуаций, когда ещё не запущен каскад адаптационных процессов. При гипоксически-воспалительном фенотипе уровни маркеров перекисного окисления липидов и белков были ниже, а антиоксидантной защиты — более высокими, чем при некротически-воспалительном типе СЭИ. Такая ситуация характерна для хронических воспалительных процессов, когда в ответ на активацию процессов перекисного окисления включаются механизмы антиоксидантной защиты. Удельный вес некротически-воспалительного и гипоксически-воспалительного кластеров составил 11% и 40,7% соответственно. В четвертом кластере значения всех показателей не выходили за рамки референсных и были идентичными значениям в группе контроля, что позволило обозначить его как тип с отсутствием СЭИ. Удельный вес данного кластера составил 31,5%.

Далее с целью формирования фенотипов больных ИМ мы сопоставили полученные ранее кластеры в группе больных ИМ с ХОБЛ и без ХОБЛ по клинико-анамнестическим параметрам и данным инструментальных исследований. Результаты сопоставления представлены в таблице.

**Полимаркерно-ретенционный фенотип** представлен преимущественно лицами мужского пола и среднего возраста. ИМ у них характеризовался в 83,3% случаев подъёмом сегмента ST, в 91,7% — наличием зубца Q на ЭКГ. Для лиц с данным фенотипом характерно множественное поражение коронарных артерий (90,3%) и наличие осложнений в остром периоде (100%). Наиболее часто встречается трансмуральное поражение передней стенки левого желудочка. Хотя доминирующим является ангинозный вариант ИМ, стоит отметить, что при данном фенотипе встречаются все клинические варианты заболевания. У 91,7% лиц с данным фенотипом отмечалась тахикардия, у 44,4% — нарушения ритма и проводимости.

Пациенты с данным фенотипом имели наиболее длительный стаж ХОБЛ, наибольшее количество выкуриваемых за сутки сигарет и индекс «пачка/лет». Превалировала 3-я степень бронхообструкции, группа D и смешанный фенотип ХОБЛ. У большинства лиц (76,4%) ХОБЛ протекала с частыми обострениями.

Лабораторно выраженность эндотоксикоза, апоптоза, воспаления, оксидативного стресса и гипоксии при данном фенотипе максимальна. Имелись лабораторные признаки нарушения работы почек, что свидетельствовало не только о гиперпродукции эндотоксинов, но и о нарушении их элиминации.

**Некротически-воспалительный фенотип** представлен лицами мужского пола (100%), среднего возраста. Элевация сегмента ST при поступлении и наличие осложнений в остром периоде ИМ имелись в половине случаев (по 50%). ИМ с зубцом Q и многососудистое поражение наблюдались несколько чаще (по 62,5% случаев). Доминировало трансмуральное поражение передней стенки ЛЖ (81,3%). Наиболее часто встречался ангинозный

Таблица / Table 1

Сравнение кластеров в группе больных ИМ+ХОБЛ (n=195)  
 Cluster comparison in the group of patients with MI + COPD (n=195)

Показатель Indicator	Первый кластер The first cluster (n=72)	Второй кластер The second cluster (n=16)	Третий кластер The third cluster (n=104)	Четвертый кластер The fourth cluster (n=3)	P
Возраст, полных лет Age, full years	52 [48-59]	52 [47-54]	50 [47-54]	54 [51,5-57,5]	p=0,303
Мужской пол, n (%) Male gender, n (%)	71 (98,6)	16 (100)	99 (95,2)	3 (100)	p=0,575
Наличие зубца Q Presence of Q tooth	66 (91,7)	10 (62,5)	69 (66,3)	1 (33,3)	p<0,001 p <sup>1-4</sup> =0,003
Элевация ST, n (%) ST elevation, n (%)	60 (83,3)	8 (50)	59 (56,7)	1 (33,3)	p<0,001 P <sub>2-3</sub> =0,012 P <sub>2-4</sub> =0,001
Множественное поражение коронарных артерий, n (%) Multiple coronary artery lesions, n (%)	65 (90,3)	10 (62,5)	69 (66,3)	1 (33,3)	p<0,001 P <sub>1-2</sub> =0,006
Наличие осложнений Presence of complications	72 (100)	8 (50)	53 (51)	0 (0)	p<0,001
Локализация ИМ, n (%) Localization MI, n (%)					
i.21.0 Острый трансмуральный пе- редней стенки Acute transmural anterior wall	30 (41,7)	13 (81,3)	44 (42,3)	1 (25,0)	
i.21.1 Острый трансм. нижней стенки Acute transmural lower wall	18 (25,0)	0	21 (20,2)	1 (25,0)	
i.21.2 Острый трансм. других уточ- ненных локализаций Acute transmural of other specified localizations	5 (6,9)	0	13 (12,5)	0	
i.21.4 Острый субэндокардиальный Acute subendocardial	19 (26,4)	3 (18,7)	26 (25,0)	4 (50,0)	
Клинический вариант ИМ, n (%) Clinical variant of MI, n (%)					
Типичный Typical	55 (76,4)	14 (87,6)	90 (86,5)	3 (100)	
Абдоминальный Abdominal	1 (1,4)	0	0	0	p=0,16
Церебральный Cerebral	5 (7,0)	1 (6,2)	0	0	
Аритмический Arrhythmic	5 (7,0)	1 (6,2)	4 (3,8)	0	
Астматический Asthmatic	6 (8,2)	0	10 (9,6)	0	
СН по Killip, n (%)					
I	43 (59,7)	8 (50,0)	74 (71,2)	3 (100)	
II	23 (31,9)	6 (37,4)	22 (21,2)	0	p=0,515
III	2 (2,8)	1 (6,3)	3 (2,9)	0	
IV	4 (5,6)	1 (6,3)	5 (4,7)	0	
Наличие тахикардии, n (%) Presence of tachycardia, n (%)	66 (91,7)	7 (43,8)	57 (54,8)	0	p<0,001 P <sub>1-2</sub> <0,001 P <sub>1-3</sub> <0,001
Наличие нарушений ритма и проводи- мости, n (%) Presence of rhythm and conduction abnormalities, n (%)	32 (44,4)	5 (31,3)	27 (26,0)	0	p=0,032 P <sub>1-3</sub> =0,021

Таблица / Table 1 (окончание)

Показатель <i>Indicator</i>	Первый кластер <i>The first cluster</i> (n=72)	Второй кластер <i>The second cluster</i> (n=16)	Третий кластер <i>The third cluster</i> (n=104)	Четвертый кластер <i>The fourth cluster</i> (n=3)	P
ФВ по данным Эхо-КС, % <i>EF according to Echo-CS, %</i>	49 [41,5-53,5]	52 [48-56] p1=0,029	49 [45-53] p1=0,906 p2=0,225	55 [53-57] p1=0,19 p2=1,0 p3=0,445	p=0,009
Длительность ХОБЛ, лет <i>Duration of COPD, years</i>	7 [5-10]	4 [3-5] p1=0,005	5 [4-7] p1=0,001 p2=1,0	5 [4,5-6] p1=1,0 p2=1,0 p3=1,0	p<0,001
Кол-во выкуриваемых сигарет в сут- ки, n <i>Number of cigarettes smoked per day, n</i>	13 [10-15]	10 [10-10] p1=0,004	10 [10-10] p1<0,001 p2=1,0	10 [10-10] p1=0,326 p2=1,0 p3=1,0	p<0,001
Стаж курения, лет <i>Smoking history, years</i>	35 [30-40]	35 [33-37]	35 [30-40]	35 [31,5-39]	p=0,631
Индекс пачка/лет <i>Index pack/year</i>	22,3 [17,5-30,0]	17,5 [16,8-18,5] p1=0,013	17,8 [15,5-21,6] p1<0,001 p2=1,0	17,5 [15,8-19,5] p1=0,685 p2=1,0 p3=1,0	p<0,001
Степень бронхообструкции, % <i>Degree of bronchoobstruction, %</i>	3 [2-4]	3 [2-3]	3 [2-3]	3 [3-3]	p=0,058
ОФВ1, % <i>VFE1, %</i>	44,0 [26,5-54,5]	47,5 [43,5-54,0]	45,0 [39,0-55,0]	45,0 [41,0-46,0]	p=0,09
Результаты КАТ-теста <i>CAT test results</i>	18,5 [14-33]	16 [13,5-19] p1=0,266	18 [13-19] p1=0,036 p2=1,0	22 [20-22,5] p1=1,0 p2=0,833 p3=1,0	p=0,017
Результаты mMRS-теста <i>Results of the mMRS test</i>	2 [2-4]	2 [1-2] p1=0,01	2 [1-2] p1<0,001 p2=1,0	2 [1,5-2] p1=0,544 p2=1,0 p3=1,0	p<0,001
Высокая частота обострений, n (%) <i>High frequency of exacerbations, n (%)</i>	55 (76,4)	13 (81,3)	82 (78,8)	0 (0)	p=0,966
Группа ХОБЛ, n (%) <i>COPD Group, n (%)</i>					
А	17 (23,6)	3 (18,8)	22 (21,2)	0 (0)	p<0,001
В	8 (11,1)	7 (43,8)	32 (30,8)	2 (66,7)	
С	16 (22,2)	6 (37,5)	42 (40,4)	1 (33,3)	
Д	31 (40,8)	0 (0)	8 (7,7)	0 (0)	
Фенотип ХОБЛ, n (%) <i>COPD phenotype, n (%)</i>					
Эмфизематозный <i>Emphysematous</i>	17 (23,6)	4 (25,0)	28 (26,9)	0 (0)	p=0,736
Бронхитический <i>Bronchitic</i>	20 (27,8)	3 (18,8)	35 (33,7)	1 (33,3)	
Смешанный <i>Mixed</i>	35 (48,6)	9 (56,3)	41 (39,4)	2 (66,7)	

**Примечание:** p — уровень статистической значимости при сравнении 4 групп (Kruskai-Wallis test), p1 — уровень статистической значимости с кластером 1, p2 — уровень статистической значимости различий с кластером 2, p3 — уровень статистической значимости различий с кластером 3. Различия статистически значимы при p<0,05.

**Note:** p is the level of statistical significance when comparing 4 groups (Kruskai-Wallis test), p1 is the level of statistical significance with cluster 1, p2 is the level of statistical significance of differences with cluster 2, p3 is the level of statistical significance of differences with cluster 3. Differences are statistically significant at p<0.05.

клинический вариант заболевания (у 87,6%). Тахикардия и нарушения сердечного ритма встречались менее чем у половины больных (43,8 и 31,3% соответственно).

Стаж ХОБЛ у больных с данным фенотипом был относительно непродолжительным — от 4 до 7 лет с медианой в 5 лет, индекс пачка/лет был умеренным и составил 17,8 [16,8-18,5], наблюдалась 2–3 степень бронхообструкции. Преобладали пациенты групп В и С со смешанным фенотипом ХОБЛ.

Лабораторно у лиц с некротически-воспалительным фенотипом наблюдался умеренно выраженный эндотоксикоз, апоптоз, воспаление, дисбаланс про- и антиоксидантов с повышением прооксидантов при низком значении антиоксидантов, что характеризует остроту процесса.

**Гипоксически-воспалительный фенотип** характеризовался средним возрастом больных преимущественно мужского пола (95,2%). Такие признаки, как элевация сегмента ST при поступлении, наличие зубца Q на ЭКГ, осложнённое течение ИМ и многосудистое поражение не были значимыми, так как наблюдались в половине случаев или несколько чаще. По этим признакам данный фенотип был аналогичен некротически-воспалительному фенотипу. Следует отметить, что наряду с превалированием клинической симптоматики в виде ангинозного приступа (86,5%) при данном фенотипе чаще, чем при других, встречался астматический клинический вариант ИМ (9,6%).

Стаж ХОБЛ у больных с данным фенотипом был наименее продолжительным, индекс пачка/лет — умеренным, составив 17,5 [15,5-21,6], также наблюдалась 2–3-я степень бронхообструкции. Превалировали пациенты групп В и С, с бронхитическим и смешанным фенотипом ХОБЛ.

Лабораторно при данном фенотипе отмечались умеренный эндотоксикоз по уровням МСМ, невыраженный апоптоз и дисбаланс про- и антиоксидантов с относительно небольшим повышением маркеров перекисного окисления липидов и белков и умеренным снижением маркеров антиоксидантной защиты, что характеризует хронический воспалительный процесс с активацией механизмов антиоксидантной защиты.

Для **фенотипа с отсутствием СЭИ** характерен средний возраст и преобладание лиц мужского пола. В 2/3 случаев наблюдался ИМ без зубца Q и без элевации сегмента ST, а поражение КА было однососудистым.

Осложнения острого периода ИМ отсутствовали. Локализация поражения была различной, клиническая симптоматика — типичной, тахикардия и нарушения сердечного ритма отсутствовали.

Со стороны ХОБЛ отмечалась небольшая продолжительность заболевания — 5 [4, 5–6] лет, умеренный стаж курения и индекс «пачка/лет». Преобладала 3-я степень бронхообструкции. Значения ОФВ<sub>1</sub>, результаты КАТ-теста и mMRS-теста свидетельствовали об удовлетворительном самочувствии и качестве жизни. Обращало на себя внимание течение заболевания: у всех больных ХОБЛ протекала с редкими обострениями. Преобладали пациенты группы В, а также смешанный фенотип ХОБЛ (66,7%).

Лабораторно не наблюдалось признаков эндотоксикоза, воспаления, было сбалансированным соотношение маркеров перекисного окисления липидов и белков и маркеров антиоксидантной защиты, отсутствовали признаки гипоксии и нарушения работы почек.

На следующем этапе исследования мы проанализировали частоту исходов ИМ в процессе 12-месячного наблюдения за больными. За годовой период наблюдения было цензурировано 30 человек (19 — в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ, 11 — в группе больных ИМ без ХОБЛ). Таким образом, удалось оценить исходы ИМ у 176 больных ИМ на фоне ХОБЛ и у 119 больных ИМ без ХОБЛ. Как следует из таблицы 2, у больных ИМ на фоне ХОБЛ отмечалось 36 летальных исходов, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы (20,5%). Это было статистически значимо ( $p=0,038$ ) больше, чем среди больных ИМ без ХОБЛ, где наблюдалось 13 летальных исходов (10,9%). Риск наступления летального исхода у больных ИМ на фоне ХОБЛ был в 2,1 раза выше, чем у больных ИМ в отсутствие ХОБЛ (95% ДИ 1,06–4,14). Что касается частоты развития повторного ИМ, инсульта и летальности от некардиальных причин, то различия в сравниваемых подгруппах не имели статистической достоверности ( $p=0,051$ ,  $p=0,325$  и  $p=0,418$  соответственно), хотя и встречались чаще среди коморбидных больных.

Этиопатогенетическая связь таких исходов, как повторный ИМ, инсульт и сосудистая летальность, позволили объединить их в комбинированную конечную точку (ККТ).

Частота развития ККТ при разных фенотипах представлена на рисунке.

Таблица / Table 2

Исходы 12-месячного наблюдения за больными ИМ и ИМ+ХОБЛ  
*Outcomes of 12-month follow-up of patients with MI and MI+COPD*

Исходы <i>Outcomes</i>	ИМ MI, n=119	ИМ+ХОБЛ MI+COPD, n=176	p	ОШ; 95% ДИ OR; 95% CI
Летальность от кардиальных причин <i>Lethality from cardiac causes, n (%)</i>	13 (10,9)	36 (20,5)	$p=0,038$	2,1; 1,06-4,15 Крамер 0,126
Повторный ИМ с нелетальным исходом <i>Recurrent MI with nonfatal outcome, n (%)</i>	7 (5,9)	23 (13,1)	$p=0,051$	
Инсульт <i>Stroke, n (%)</i>	2 (1,7%)	8 (4,5%)	$p=0,325$	
Летальность от некардиальных причин <i>Lethality from noncardiac causes, n (%)</i>	4 (3,4%)	11 (6,3%)	$p=0,418$	



**Рисунок. Частота развития комбинированной конечной точки (повторный ИМ, инсульт, сосудистая смертность) у больных ИМ на фоне ХОБЛ в процессе 12-месячного наблюдения (n=176)**

**Figure. Frequency of Combined Endpoint (Recurrent MI, Stroke, Vascular Mortality) in COPD patients at 12-month follow-up (n=176)**

Как следует из рисунка, в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ доминирующим по частоте развития ККТ оказался полимаркерно-ретенционный фенотип: здесь она развивалась у 37 (55,2%) человек. При некротически-воспалительном фенотипе ККТ развивалась у 3 (4,5%) человек, при гипоксически-воспалительном — у 27 (40,3%), при фенотипе с отсутствием СЭИ ККТ не развивалась.

### Обсуждение

Результаты нашего исследования позволяют говорить о влиянии коморбидной патологии на течение постинфарктного периода у больных ИМ. По итогам 12-месячного наблюдения у больных ИМ на фоне ХОБЛ частота развития таких жизнеугрожающих состояний, как повторный ИМ и инсульт, а также наступление летального исхода была статистически значимо выше, чем при ИМ без ХОБЛ. Полученные данные согласуются с результатами исследования Шишкиной Е.А. (2020), в котором высокая коморбидность (индекс Чарлсона > 4) являлась значимым предиктором годовой летальности у больных ИМ молодого и среднего возраста. Другими предикторами стали ФВ ЛЖ ≤40% при выписке, наличие острой сердечной недостаточности II класса и выше по классификации Killip, частота сердечных сокращения свыше 100 в минуту при поступлении, кардиогенный шок, постинфарктный кардиосклероз, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс ≥4,52, митральная регургитация, уровень гемоглобина <130 г/л [16].

Барабаш О.Л. с соавт. (2017) также предприняла попытку определить основные рискообразующие факторы, задействованные в развитии повторного ИМ. Таковыми стали старший возраст, гиподинамия, мультифокальный атеросклероз, низкий уровень образования и социальной обеспеченности [17].

По данным Митьковской Н.П. с соавт. (2015), вероятность развития неблагоприятного исхода (повторного ИМ либо смерти) в течение года после перенесённого крупноочагового ИМ существенно возрастает при наличии артериальной гипертензии, повышенной концентрации триглицеридов в сыворотке крови, многососудистого поражения коронарных артерий, больших значений конечно-систолического размера левого желудочка, депрессивных проявлений [18].

Артериальная гипертензия, сахарный диабет и низкая комплаентность стали значимыми факторами риска развития повторного ИМ в исследовании Новиковой Р.А. с соавт. (2017) [19].

Несмотря на то, что преобладающим в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ являлся гипоксически-воспалительный фенотип, наиболее часто жизнеугрожающие сосудистые события (повторный ИМ, инсульт), а также летальные исходы отмечалась при полимаркерно-ретенционном фенотипе. Это представляется логичным, поскольку именно при полимаркерно-ретенционном фенотипе отмечаются наиболее высокие уровни биохимических маркеров эндотоксикоза, нарушение функции почек, множественное поражение коронарных артерий, подъём сегмента ST и наличие зубца Q на ЭКГ, трансмуральное поражение миокарда, клинически — наличие осложнений в остром периоде. На роль дисфункции почек в качестве предиктора развития повторного ИМ указывает и Горбунова Н. [20]. Другими значимыми предикторами в работе автора стали сахарный диабет и мультифокальный атеросклероз [20].

Со стороны ХОБЛ для больных с полимаркерно-ретенционным фенотипом в нашем исследовании было характерно длительное течение заболевания, максимальный среди всех фенотипов индекс курильщика, преимущественно 3-я степень бронхообструкции, частые обострения.

### Заключение

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что выделение клинико-биохимических фенотипов является наиболее обоснованным в плане прогнозирования развития поздних жизнеугрожающих сосудистых осложнений инфаркта (повторный ИМ, инсульт) и летальных исходов у больных с ХОБЛ в процессе 12-месячного наблюдения. Наиболее частое развитие повторного инфаркта миокарда, инсульта и летального исхода вследствие кардиальных причин характерно для полимаркерно-ретенционного фенотипа. Итоги данного исследования позволяют осуществлять персонализированный подход к оценке годового прогноза при инфаркте миокарда, развивающемся у больных с хронической обструктивной болезнью легких.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5-56.  
Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5-56. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>
2. Драпкина О.М., Шутков А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):65-69.  
Drapkina O.M., Shutov A.M., Efremova E.V. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis — synonyms or different terms? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(2):65-69. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-65-69>
3. Козлова И.В., Рябова А.Ю., Осадчук М.А., Дворецкий Л.И., Шаповалова Т.Г. Подходы к терапии обострения хронической обструктивной болезни легких при коморбидной артериальной гипертензии. *Пульмонология*. 2021;31(4):439-445.  
Kozlova I.V., Ryabova A.Yu., Osadchuk M.A., Dvoretzkiy L.I., Shapovalova T.G. Approaches to the treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with comorbid hypertension. *Pulmonologiya*. 2021;31(4):439-445. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-439-445>
4. Канорский С.Г., Мамедов М.Н.О. Реваскуляризация коронарных и периферических артерий при сахарном диабете: взгляд кардиолога. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2021;9(21):4-13.  
Kanorsky S.G., Mamedov M.N.O. Revascularization of coronary and peripheral arteries in diabetes mellitus: a cardiologist's view. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2021;9(21):4-13. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-31-4-13>
5. Кузьмичев Б.Ю., Воронина Л.П., Тарасочкина Д.С., Полунина О.С., Прокофьева Т.В., и др. Гипергомоцистеинемия как фактор риска осложненного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Астраханский медицинский журнал*. 2019;14(3):79-87.  
Kuzmichev B.Yu., Voronina L.P., Tarasochkina D.S., Polunina O.S., Prokofieva T.V., et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for a complicated course of myocardial infarction against the background of the chronic obstructive pulmonary disease. *Astrakhan medical journal*. 2019;14(3):79-87. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.17021/2019.14.3.79.87>
6. Григорьева Н.Ю., Майорова М.В., Корольова М.Е., Самолук М.О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):43-47.  
Grigoryeva N.Y., Maiorova M.V., Korolyova M.E., Samolyuk M.O. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(1):43-47. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000027>
7. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2539.  
Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2539. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>
8. Пашина Е.В., Золотавина М.Л. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;6:200.  
Pashina E.V., Zolotavina M.L. A complex of biochemical indices in the assessment of the formation of stages of endogenous intoxication in a cell. *Modern problems of science and education*. 2019;6:200. (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 42406067
9. Золотавина М.Л., Пашина Е.В. Современные методологические проблемы оценки эндогенной интоксикации. *Наука и мир*. 2014;11(15):38-41.  
Zolotavina M.L., Pashina E.V. Modern methodological problems of assessing endogenous intoxication. *Science and World*. 2014;11(15):38-41. (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 22544170
10. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2021;61(5):23-31.  
Alekseeva Y.V., Vyshlov E.V., Pavlyukova E.N., Usov V.Yu., Markov V.A., Ryabov V.V. Impact of microvascular injury various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation. *Kardiologiya*. 2021;61(5):23-31.  
<https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1500>
11. Мустафина С.В., Винтер Д.А., Рымар О.Д., Щербаклова Л.В., Гафаров В.В., и др. Фенотипы ожирения и риск развития инфаркта миокарда, по данным проспективного когортного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(6):109-114.  
Mustafina S.V., Vinter D.A., Ryamar O.D., Scherbakova L.V., Gafarov V.V., et al. Obesity phenotypes and the risk of myocardial infarction: a prospective cohort study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(6):109-114. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-109-114>
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. Erratum in: *Circulation*. 2018;138(20):e652. PMID: 30571511.  
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617>
13. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии. 2016.  
*Acute myocardial infarction with ST-segment elevation electrocardiogram*. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation, Society of Emergency Cardiology Specialists. 2016. (In Russ.)
14. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии. 2015.  
*Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation electrocardiogram*. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation, Society of Emergency Cardiology Specialists. 2015. (In Russ.)
15. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2020.
16. Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Черемных А.Б. Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста. *Доктор.Ру*.

- 2020;19(5):24–29.  
Shishkina E.A., Khlynova O.V., Cheremnykh A.B. Prediction of posthospital mortality in young and middle-aged myocardial infarction patients. *Doktor.Ru*. 2020;19(5):24-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-5-24-29>
17. Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16(1):10-50.  
Barbarash OL, Sedykh DY, Gorbunova EV. The main factors determining the risk of recurrent myocardial infarction. *Heart: a journal for practicing physicians*. 2017;16(1):10-50. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/rhj.2017.1.2280>
18. Митьковская Н.П., Пинчук А.Ф., Павлович Т.П., Статкевич Т.В., Балыш Е.М. Прогнозирование неблагоприятных исходов у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Кардиология в Беларуси*. 2015;5(42):44-50.  
Mitkovskaya N.P., Pinchuk A.F., Pavlovich T.P., Statkevich T.V., Balysh E.M. Prediction of adverse outcomes in patients with postinfarction cardiosclerosis. *Cardiology in Belarus*. 2015;5(42):44-50. (In Russ.).  
eLIBRARY ID: 25134637
19. Новикова Р.А., Алексейчик С.Е., Гончарик Т.А., Алексейчик Д.С., Санкович Е.В. Повторный инфаркт миокарда, причины его развития, трудности диагностики и профилактики. *Экстренная медицина*. 2017;6(2):229-234.  
Novikova R.A., Alekseichik S.E., Goncharik T.A., Alekseichik D.S., Sankovich E.V. Recurrent myocardial infarction, causes of its development, diagnostic difficulties and prevention. *Emergency Medicine*. 2017;6(2):229-234. (In Russ.).  
eLIBRARY ID: 29120607
20. Горбунова Н., Седых Д., Брюханова И., Крестова О., Ведерникова А. Повторный инфаркт миокарда: факторы риска и профилактика. *Врач*. 2017;9:84-86.  
Gorbunova N, Sedikh D, Brukhanova I, Krestova O, Vedernikova A. Recurrent myocardial infarction: risk factors and prevention. *Physician*. 2017;9:84-86. (In Russ.).  
eLIBRARY ID: 30040056

### Информация об авторах

**Татьяна Васильевна Прокофьева**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>

**Ольга Александровна Башкина**, д.м.н., проф., ректор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

**Ольга Сергеевна Полунина**, д.м.н., проф., заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

**Ирина Викторовна Севостьянова**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0635-3494>

**Елена Леонидовна Гриценко**, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение кардиологии №2, Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5185-2391>

### Вклад авторов

Т.В. Прокофьева — написание текста рукописи;  
О.А. Башкина — проверка критически важного содержания, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации;

О.С. Полунина — разработка дизайна исследования;  
И.В. Севостьянова — обработка, статистический анализ и интерпретация данных;

Е.Л. Гриценко — обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Information about the authors

**Tatiana V. Prokofyeva**, M.D., associate professor, Department of Internal Medicine, Department of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3260-2677>

**Olga Alexandrovna Bashkina**, M.D., Ph.D., Head of Department of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

**Olga Sergeevna Polunina**, M.D., Doctor of medical sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine of Pediatrics Faculty, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

**Irina V. Sevostyanova**, M.D., Associate professor, Department of Internal Medicine, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0635-3494>

**Elena Leonidovna Gritsenko**, anesthesiologist-resuscitator, Department of Cardiology №2, Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5185-2391>

### Authors' contribution

T.V. Prokofyeva — writing the text of the manuscript;  
O.A. Bashkina — critical content check, text editing, approval of the manuscript for publication;

O.S. Polunina — development of research design;  
I.V. Sevostyanova — data processing, statistical analysis and interpretation;

E.L. Gritsenko — examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article.

### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 04.11.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 11.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 24.04.2023

Обзор  
УДК 616.9-036.869  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-76-83>

## Мультисистемный воспалительный синдром или Kawasaki-подобный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19

Е.А. Беседина, А.С. Бадьян, С.Г. Пискунова, Э.В. Дудникова, В.Н. Коваленко, А.М. Инкин

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия  
Автор, ответственный за переписку: Елена Алексеевна Беседина, [besedina-dasha@yandex.ru](mailto:besedina-dasha@yandex.ru)

**Аннотация.** С появлением вируса SARS-CoV-2 с декабря 2019 г. все страны мира начали активное внедрение различных стратегий для предотвращения его распространения и интенсивного поиска эффективных методов лечения. Первоначально рассматривались тяжёлые случаи заболевания только у взрослых, однако позже появилась информация о тяжёлом течении патологии у детей и подростков. Данное состояние, возникающее в рамках перенесённого COVID-19, получило название мультисистемный воспалительный синдром (МВС), или Kawasaki-подобный синдром. Имеющиеся результаты исследований указывают на то, что МВС является результатом врождённого и адаптивного иммунного ответа, характеризующегося цитокиновым штормом и отсроченным иммунологическим ответом на SARS-CoV-2. Эпидемиологические, клинические и иммунологические различия классифицируют МВС как отличный от болезни Kawasaki (БК) синдром, включая возрастной диапазон, а также географическое и этническое распределение пациентов. Необходимо отметить, что новые данные от пациентов с МВС указывают на уникальные характеристики иммунологического ответа, а также клиническое сходство с другими воспалительными синдромами, которые могут служить ориентиром при поиске молекулярных механизмов, участвующих в МВС. В обзоре представлен анализ исследований по данной теме: особенности патогенеза, диагностики, методов лечения, а также дальнейшие направления изучения проблемы. Поиск механизмов развития МВС у детей продолжается, а, в свою очередь, врачебная настороженность, своевременная диагностика и лечение позволяют добиться наилучшего возможного результата для таких пациентов.

**Ключевые слова:** COVID-19, мультисистемный воспалительный синдром, Kawasaki-подобный синдром, дети.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Беседина Е.А., Бадьян А.С., Пискунова С.Г., Дудникова Э.В., Коваленко В.Н., Инкин А.М. Мультисистемный воспалительный синдром, или Kawasaki-подобный синдром, у детей, ассоциированный с COVID-19. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(2):76-83. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-76-83

## Multisystem inflammatory syndrome (MIS) or Kawasaki-like syndrome associated with COVID-19

E.A. Besedina, A.S. Badyan, S.G. Piskunova, E.V. Dudnikova, V.N. Kovalenko, A.M. Inkin

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia  
Corresponding author: Elena A. Besedina, [besedina-dasha@yandex.ru](mailto:besedina-dasha@yandex.ru)

**Annotation.** With the emergence of the SARS-CoV-2 virus in December 2019, all countries around the world have implemented various strategies to prevent its spread and intensively search for effective treatments. Initially, severe cases of the disease were considered only in adults, but later information appeared on the severe course of the disease in children and adolescents. This condition, which occurs as part of the transferred COVID-19, is called multisystem inflammatory syndrome (MIS) or Kawasaki-like syndrome. The available data indicate that MVS is the result of an innate and adaptive immune response characterized by a cytokine storm and a delayed immunological response to SARS-CoV-2. Epidemiological, clinical, and immunological differences classify MVS as a distinct syndrome from Kawasaki disease (BK), including age range, and geographic and ethnic distribution of patients. It should be noted that new data from patients with MVS point to unique characteristics of the immunological response, as well as clinical similarities with other inflammatory syndromes, which can serve as a guide in the search for molecular mechanisms involved in MVS. This review presents an analysis of studies on this topic: features of pathogenesis, diagnosis, treatment methods, as well as further directions for studying the problem. The search for mechanisms for the development of MVS in children continues, and, in turn, medical alertness, timely diagnosis and treatment make it possible to achieve the best possible result for such patients.

**Keywords:** COVID-19, multisystem inflammatory syndrome (Kawasaki-like syndrome), children.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Besedina E.A., Badyan A.S., Piskunova S.G., Dudnikova E.V., Kovalenko V.N., Inkin A.M. Multisystem inflammatory syndrome (MIS) or Kawasaki-like syndrome associated with COVID-19. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):76-83. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-76-83

### Введение

С момента появления SARS-CoV-2 наблюдается его значительная контагиозность и вирулентность, что привело к его быстрому распространению и развитию высокой заболеваемости во всем мире [1]. В то время как вирус поражал все возрастные группы, считалось, что дети переносят данное заболевание легче. По статистическим данным, распространённость инфекции у детей составляла от 1 до 5% и в подавляющем большинстве случаев протекала в лёгкой форме или бессимптомно. Однако в дальнейшем появились сообщения о группах детей, у которых развилась тяжёлая системная воспалительная реакция, связанная с SARS-CoV-2 [2]. Одним из редких, но потенциально опасных для жизни осложнений COVID-19 является состояние, известное как мультисистемный воспалительный синдром (МВС), также называемый Kawasaki-подобный синдром или болезнь Kawasaki (БК) у детей.

В данном обзоре представлен анализ исследований по данной теме: особенности патогенеза, диагностики, методов лечения, а также дальнейшие направления изучения проблемы. Поиск литературы выполнен в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU и Web of Science с использованием следующих ключевых слов: «SARS-CoV-2», «мультисистемный воспалительный синдром», «дети». Были проанализированы как оригинальные исследования, так и литературные обзоры, результаты метаанализов.

МВС проявляется как лихорадочный синдром, характеризующийся системным гипервоспалением, стойкой лихорадкой и дисфункцией мультисистемных органов [3].

Впервые случаи МВС, свидетельствующие о новом гипервоспалительном расстройстве, связанном с COVID-19, поражающем детей и подростков, были зафиксированы в апреле 2020 г. в Великобритании и Италии и характеризовались гипотензией, мультисистемным поражением и повышенными маркерами воспаления [4, 5]. Данные о возникновении МВС наблюдались у детей через 4–6 недель после перенесённого заболевания COVID-19. Кроме того, более 70% пациентов с МВС имели серопозитивные результаты тестов на антитела против SARS-CoV-2. Впервые 14 мая 2020 г. центр США по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) опубликовал клиническое определение этого синдрома, который был назван мультисистемным воспалительным синдромом у детей, связанным с COVID-19. Дополнительные сообщения о МВС также последовали и из других стран [5, 6]. Так, в 26 исследованиях, опубликованных в 2020 и 2021 гг., было зарегистрировано 1136 случаев МВС (в основном в США и Европе), средний возраст заболевших детей составил 6–11 лет без существенных гендерных различий.

МВС у детей младшего возраста по клиническим проявлениям сходен с болезнью Kawasaki (БК) и синдромом токсического шока (СТШ), а клинические проявления у детей более старшего возраста включают симптомы шока с признаками синдрома цитокинового шторма (СЦШ) или синдрома активации макрофагов (САМ) [7]. Для улучшения постановки диагноза CDC были опубликованы следующие критерии для постановки МВС:

- возраст младше 18 лет;
- лихорадка;

- лабораторные признаки воспаления;
- госпитализация;
- мультисистемное поражение органов;
- лабораторное подтверждение инфекции SARS-CoV-2 либо контакт детей с COVID-19 за 4–6 недель до появления симптомов и постановки диагноза [8].

### Этиологические факторы МВС

Представляет научный интерес анализ работ, касающихся изучения механизмов взаимосвязи SARS-CoV-2 и развития МВС.

Исходя из клинического опыта, по сравнению со взрослыми первичная инфекция SARS-CoV-2 у детей имеет более лёгкое течение. Однако имеющиеся данные указывают на то, что существует взаимосвязь заражения SARS-CoV-2 и последующего развития МВС. Между проявлением симптомов COVID-19 и началом МВС наблюдались средние интервалы в 21 и 25 дней. Было обнаружено, что 80–90% пациентов с МВС имеют антитела к SARS-CoV-2, однако при ПЦП-тестировании положительные тесты составляли всего 20–40%. Кроме того, носоглоточные аспираты, взятые от пациентов с МВС, имеют более высокие пороговые значения цикла ОТ-ПЦП SARS-CoV-2, что указывает на более низкие уровни вирусной РНК, чем у пациентов с тяжёлой формой COVID-19. С другой стороны, по итогам вскрытия трёх человек с МВС SARS-CoV-2 определялся в различных тканях, включая сердце, почки, мозг и кишечник, что связано с мультисистемным поражением органов [8,9]. Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что МВС может быть результатом сочетания постинфекционной иммунной дисрегуляции, вызванных вирусом цитопатических эффектов и воспаления в системах многих органов.

Исследователями были представлены сведения о выявлении определенного локуса человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и toll-подобного рецептора (TLR) с подтипами HLA-DRB1 и HLA-MICA A4, ассоциированными с МВС [10]. Предполагается, что HLA-B\*46:01 является аллелем риска развития тяжёлой инфекции COVID-19, а группа крови типа I (0) является защитным фактором от COVID-19. При этом БК, СТШ или МВС опосредованы генетическим вариантом HLA, FcyR и/или антителозависимым усилением инфекции (ADE), что приводит к гипервоспалению с дисбалансом Т-хелперов 17 (Th17)/Treg и усиленными медиаторами Th17/Th1, такими как интерлейкин-6 (IL-6), IL-10, индуцируемый белок-10 (IP-10), интерферон (IFN $\gamma$ ) и IL-17A. В этом же исследовании представлены сведения о более низкой экспрессии Treg-сигнальных молекул, FoxP3 и трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ), а также показаны определенные сходства и различия в фенотипах, восприимчивости и патогенезе МВС, с помощью которого врач может обеспечить раннюю защиту, профилактику и точное лечение заболеваний [9].

### Факторы риска МВС

Анализ данных литературы убедительно демонстрирует связь сопутствующих заболеваний у пациентов с более тяжёлым течением COVID-19. Однако на сегодняшний день их роль в развитии МВС остается неясной. Ряд авторов предполагает, что пациенты с избыточным

весом, астмой или аутоиммунными расстройствами могут иметь более высокий риск развития МВС [10, 11, 12]. При этом ни один из зарегистрированных пациентов, участвующих в исследовании, не имел врождённого порока сердца или хронического сердечно-сосудистого заболевания. Однако в нескольких случаях был описан высокий риск развития МВС у африканской и испанской этнической групп. Имеются данные о взаимосвязи дефицита витамина D и развития МВС [13]. Развитию МВС также способствуют изменения в микробиоте/микробиоме кишечника и дыхательных путей [14]. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Вышеизложенное диктует необходимость проведения дальнейших исследований для лучшего понимания роли генетического, социально-экономического или иных факторов в возникновении МВС [15].

#### Патогенетические механизмы развития МВС

На сегодняшний день до конца не изученными остаются вопросы патофизиологических механизмов МВС. Наиболее признанной является теория постинфекционной иммунной дисрегуляции, особенно с участием иммунной системы. Важную роль играет «цитокиновый шторм» с активацией пути IL-1 $\beta$  и повышением уровней провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-18, фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Данный каскад реакций приводит к повреждению многих внутренних органов, отмеченных при МВС, в частности к повреждению сердца.

Carter M.J. et al. в своих исследованиях обнаружили повышение уровней IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 и IFN $\gamma$  и снижение T- и B-клеток в острой фазе у пациентов с МВС с последующей нормализацией данных показателей [15]. При этом Consiglio C.R. et al. выявили, что уровни IL-6 и IL-17A были более высокими у пациентов с БК по сравнению с пациентами с МВС, что указывает на различный патогенез между этими двумя заболеваниями [3].

Убедительные данные представлены Yonker L.M. et al., которые обнаружили значительное ( $p=0,004$ ) повышение уровня белка SARS-CoV-2 S1 у пациентов с МВС по сравнению со здоровой группой контроля [16]. Исследователями показано, что у пациентов с МВС отмечено увеличение концентрации зонулина в крови — белка, регулирующего проницаемость желудочно-кишечного тракта путём модуляции межклеточных плотных соединений. Повышенная проницаемость кишечника в свою очередь способствует попаданию антигенов SARS-CoV-2 в кровоток. Данный механизм расщепления S1/S2 на шиповом белке SARS-CoV-2 подтверждает и, как предполагалось, запускает гиперовоспалительный ответ МВС за счёт взаимодействия с рецепторами T-клеток и основным классом комплексов гистосовместимости II молекулы. Кроме того, Vella L.A. et al. провели углубленное иммунное профилирование у пациентов с МВС и обнаружили повышенную активацию CX3CR1+ CD8+ T-клеток, связанную с персистирующей антиген презентацией SARS-CoV-2 [17].

В литературе представлены сведения о том, что у МВС есть некоторые общие черты с СЦШ, такие как повышенные маркеры интерферона-гамма (IFN $\gamma$ ), CXCL. IFN $\gamma$  классически повышен при гемофагоцитарном

лимфогистиоцитозе, семейной форме СЦШ, следовательно, МВС может иметь общие генетические маркеры с данными патологическими состояниями.

Гуморальные особенности у детей с МВС (отложение компонента и фагоцитоз нейтрофильных клеток) совпадают с таковыми у выздоравливающих взрослых с COVID-19. Однако у пациентов с тяжёлым МВС сохраняются высокие уровни связывания Fc $\gamma$ R и IgG, активирующие воспалительные моноциты/макрофаги. Хотя гипергаммаглобулинемия не встречается у пациентов с МВС, наблюдается избирательное увеличение IgG, причина которого не известна. Кроме того, в показателях антител у детей с МВС, по сравнению со взрослыми с тяжёлой формой COVID-19, по данным ряда авторов, имеются важные различия. Например, Vella L.A. et al. в своих исследованиях показали, что у детей с МВС вырабатывались преимущественно специфические антитела IgG (Abs) к S-белку, а к N-белку выработки антител не происходит в дополнение к пониженной нейтрализующей активности. У взрослых же пациентов с COVID-19 были обнаружены IgG, IgM и IgA к S-белку, а также анти-N IgG [17].

Учеными Sharma C. et al. обсуждается роль системы компонента в патогенезе МВС. У детей с МВС и с COVID-19 обнаруживаются повышенные уровни растворимого C5b-9 в плазме крови по сравнению со здоровыми [7].

Кроме того, в ряде работ отмечена возможная роль окислительного стресса (ОС) в развитии МВС. ОС регулирует NF- $\kappa$ B, который в свою очередь влияет на иммунный ответ и развитие воспаления при некоторых вирусных инфекциях [18] и может участвовать в иммунной тромбоцитопении (ИТ), наблюдаемой при МВС. У взрослых с COVID-19 отмечалось усиление перекисного окисления липидов и дефицит некоторых антиоксидантов (витамин С, глутатион). Данная ситуация может быть аналогичной и у детей при МВС [17, 18, 19].

По мнению Ramaswamy A. et al., у пациентов с тяжёлым МВС происходит образование аутоантител, которые далее связываются с эндотелиальными клетками, что способствует эндотелиальной дисфункции и мультисистемному воспалению, характерному для этого заболевания [20]. Хотя на сегодняшний день нет единой гипотезы о том, как эндотелин-1 влияет на этот процесс у пациентов с МВС, не исключена его значимая роль в прогрессировании патологии. Биосинтез и высвобождение эндотелина-1 регулируются на уровне транскрипции различными факторами, такими как киназа p38MAPK, NF- $\kappa$ B, PKC/ERK и JNK/c-Jun, которые в свою очередь активируются в присутствии ОС, что может усиливать возможное участие ОС в патогенезе МВС.

Всё вышеуказанное диктует необходимость активного изучения особенностей патогенетических механизмов развития МВС у детей с целью более глубокого понимания причин реализации указанного синдрома, что является, бесспорно, важным в выборе стратегии и тактики терапевтических подходов пациентов с тяжёлым течением SARS-CoV-2.

#### Клинические и лабораторные особенности МВС у детей

С целью более точной диагностики, лечения и прогноза последующего исхода заболевания в настоящее время выделены следующие подтипы МВС:

- «лихорадочное расстройство» — подтип МВС, для которого характерны постоянная лихорадка, головная боль, усталость и повышенные маркеры воспаления без признаков тяжелого мультисистемного поражения;
- «Кавасаки-подобный симптом», который соответствует критериям полного или неполного симптомокомплекса БК, но не имеет признаков тяжелого мультисистемного поражения или шока;
- «тяжелое заболевание», характеризующееся повышенными маркерами воспаления и тяжелым мультисистемным поражением.

В современных базах данных представлено достаточно большое количество работ, связанных с изучением клинических особенностей МВС у детей. В настоящее время остается неясным, как различные штаммы SARS-CoV-2 влияют на частоту и клиническую картину МВС у детей и подростков [21, 22, 23]. Чаще при МВС первые симптомы наблюдаются через 3–6 недель после заражения COVID-19. У детей с МВС выделяют желудочно-кишечные симптомы у всех возрастных групп (более чем у 80%), коагулопатию, шок с рефрактерной к терапии лихорадкой, поражения слизистой оболочки, лимфаденопатию и/или сердечно-сосудистые осложнения, такие как инфаркт миокарда и аневризмы коронарных артерий [24, 25, 26, 27].

Исследование, одобренное рабочими группами по визуализации сердца и интенсивной терапии сердечно-сосудистых заболеваний Европейской ассоциации педиатрической и врожденной кардиологии, сообщило, что у когорты из 286 пациентов с МВС в 17 европейских странах было выявлено поражение миокарда (93%), желудочно-кишечные симптомы (71%), шок (40%) и аритмия (35%) [28]. У всех пациентов наблюдалась стойкая лихорадка (>38°C) и повышенные лабораторные маркеры воспаления. Большинство пациентов были ранее здоровыми детьми и не имели сопутствующих заболеваний [3].

По данным исследований, средний возраст детей с диагнозом МВС составляет 6–11 лет, но колеблется от 1 до 18 лет. Есть сведения о том, что клинические симптомы и частота МВС могут варьироваться в зависимости от расы и этнической принадлежности. Во многих рассмотренных исследованиях сообщалось, что большинство пациентов были чернокожими или испаноязычными [5, 8, 17]. По данным Irfan O. et al., примерно 23% больных имело сопутствующие заболевания, причём наиболее распространённым было ожирение, за которым следовали хронические болезни дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Дерматологические или слизисто-кожные симптомы возникают у 85% детей от 0 до 5 лет и у 60% подростков в возрасте 13–18 лет [28]. По мнению Emeksis S. et al., степень лабораторных отклонений отчетливо коррелирует с тяжестью заболевания [29].

Более половины пациентов страдает гипотензией и подвержены шоку в результате системного гипервоспаления/расширения сосудов или поражения миокарда, что часто требует госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [30, 31, 32]. Исследование 1733 пациентов с МВС в США показало, что у 90,4% пациентов были осложнения, затрагивающие по меньшей мере 4 системы органов и 58,2% были госпитализированы в отделение ОРИТ. Наиболее распространённые симптомы включали боль в животе (66,5%), рвоту (64,3%),

сыпь (55,6%), диарею (53,7%) и гиперемию конъюнктивы (53,6%).

В своем исследовании Dufort E.M. et al. сообщили о результатах эпиднадзора штата Нью-Йорк за 99 подтверждёнными пациентами с МВС в начале пандемии [9]. Большинству пациентов было от 6 до 12 лет, при этом 54% пациентов были мужского пола. Из 78 пациентов с сообщенными расовыми данными 40% были африканского происхождения. Из 85 пациентов с сообщенными данными об этнической принадлежности 36% были испаноязычными. Ожирение было наиболее распространенным предшествующим заболеванием (29 из 36 пациентов с сопутствующей патологией). До 80% пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, причём 10% из них нуждались в искусственной вентиляции лёгких. Из 93 пациентов на эхокардиограмме у 52% были выявлены отклонения (в частности, дисфункция желудочков), у 32% — перфузия перикарда, у 9% — аневризмы коронарных артерий. Два пациента умерли, ни один из них не получал внутривенное введение иммуноглобулинов или глюкокортикоидов, хотя один из них находился на экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Следует подчеркнуть, что респираторные симптомы не являются характерной чертой МВС, но у некоторых детей могут наблюдаться из-за шока, кардиогенного отёка лёгких или прямого поражения лёгких [19, 29, 33]. Сердечно-сосудистые и неврологические нарушения чаще встречаются у подростков, чем у детей младшего возраста [34, 35].

Признаки сердечно-сосудистых заболеваний отмечаются у 40–80% пациентов и включают повышение мозгового натрийуретического пептида и тропонина, желудочковую дисфункцию, перикардальный выпот, расширение коронарных артерий или аневризму, а также аритмии. Механизмы, лежащие в основе повреждения сердечно-сосудистой системы при МВС, до конца не изучены, но предполагается, что они являются результатом действия прямой вирусной токсичности на кардиомиоциты, микрососудистую дисфункцию и/или воспаление.

Поражение миокарда во многих случаях носит субклинический характер, примерно у трети пациентов наблюдается снижение систолической дисфункции левого желудочка (определяется как фракция выброса левого желудочка ≤55%). Желудочковая дисфункция обычно выявляется во время госпитализации и, по-видимому, является преходящей с нормализацией функции желудочков у >90% пострадавших пациентов через 30 дней и у 99% — через 90 дней [28, 32]. Стоит отметить, что в настоящее время проводятся исследования для определения отдаленных последствий МВС на сердечно-сосудистую систему у детей [10, 21, 28, 36, 37].

Аневризмы коронарных артерий отмечают у 8–13% пациентов с МВС и большинство (93%) из них относительно невелики (Z-балл правой коронарной или левой передней нисходящей артерии <5). Аритмии являются относительно редким осложнением МВС и встречаются у 12% пациентов [10, 21, 28, 36, 37].

По данным Henderson L.A. et al., тромбоэмболические осложнения чаще встречаются при МВС, чем у детей, госпитализированных по поводу острого COVID-19 (6,5% против 2,1% соответственно) [37].

Среди неврологической симптоматики можно выделить измененное сознание, головную боль, потерю обоняния или вкуса, судороги или двигательные нарушения. Неврологические расстройства у большинства пациентов являются преходящим, но сообщалось о тяжёлом поражении и смертельных случаях [7, 19].

#### Диагностика и определение степени тяжести МВС

В клинической практике особую значимость имеет диагностика и определение степени тяжести МВС.

У подавляющего большинства пациентов с МВС в анализе сыворотки крови выявляются признаки воспаления [31].

В метаанализе 66 исследований у детей, которые включали 9335 детей с документированным SARS-CoV-2, лабораторные отклонения были (средняя доля) следующими [29]:

- повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) — 54%;
- повышенный уровень сывороточного ферритина — 47%;
- повышенный уровень лактатдегидрогеназы — 37%;
- повышенный D-димер — 35%;
- повышенный уровень прокальцитонина — 21%;
- повышенная скорость оседания эритроцитов — 19%;
- повышенный уровень лейкоцитов — 20%;
- лимфопения — 19%;
- лимфоцитоз — 8%;
- повышенный уровень сывороточных аминотрансфераз — 30%;
- повышенный уровень креатинкиназы в миокарде — 25%.

Кроме того, может обнаруживаться повышение фибриногена, интерлейкина 6 (ИЛ-6), а также тромбоцитопения, гипоальбуминемия и гипонатриемия.

В исследовании Whittaker E. et al. показано, что среднее значение СРБ было значительно повышено — 229 мг/л [11]. В другом исследовании среднее значение СОЭ составило 72 мм/ч., а среднее значение ферритина — 1176 нг/мл. В восьми случаях (84,5%) отмечались лимфопения и гипонатриемия, в то время как у семи (87%) наблюдалось умеренное повышение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансферазы 87 Ед/л [SD 70]; аланинаминотрансфераза 119 Ед/л [SD 217]) и повышение уровня триглицеридов. Кроме того, повышенный уровень фибриногена (621 мг / dL [182]) наблюдался в девяти случаях (90%), а увеличение D-димера (3798 нг/мл [SD 1318]) отмечалось в восьми случаях [29].

Электрокардиограмма (ЭКГ), сердечные ферменты (тропонин, натрийуретический пептид В-типа [BNP] / N-концевой натрийуретический пептид pro-B-типа [NT-proBNP]) и эхокардиография рекомендованы для кардиологического обследования детей с МВС. В исследовании, где оценивали уровень повышения сердечных ферментов, было отмечено, что повышение уровня тропонина наблюдалось в 68% (34/50) случаев, в то время как NT-proBNP повышался в 83% [7, 35]. Нарушения на электрокардиографии включают желудочковую тахикардию, сердечные блокады и изолированные изменения сегмента ST, удлинение интервала QT и аномалии зубца T. На УЗИ и МРТ отмечалось расширение коронарных артерий, в редких случаях сообщалось о перикардите и вальвулите, аневризме [19, 33].

В ряде исследований сообщается о гиперкоагуляции с тромбозом сосудов у детей при МВС. Отмечается увеличенное протромбиновое время и международное нормализованное соотношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), повышенные уровни d-димера и низкий уровень антитромбина III. Это может вызывать диссеминированный внутрисосудистый тромбоз, венозные и артериальные тромбы и развитие легочной эмболии [4].

Результаты визуализации брюшной полости многочисленны, часто неспецифичны и могут включать гепатомегалию, спленомегалию, мезентериальный аденит, асцит, илеоколит, или воспаление желчного пузыря или аппендикса.

#### Принципы терапии МВС

Современные рекомендации по лечению указывают на необходимость внутривенного введения иммуноглобулинов (IVIg) и глюкокортикоидов с использованием биологических препаратов в рефрактерных случаях. Однако на сегодняшний день нет официально закрепленных клинических рекомендаций по МВС. К счастью, большинство пациентов выздоравливает с устранением системного воспаления и сердечных аномалий. Смертность от МВС встречается редко [22]. Feldstein L.R. et al. сообщили, что уровень смертности составляет приблизительно 2%. По данным, приведённым с участием 662 пациентов в 39 исследованиях с МВС, смертность равна 1,7% [34].

Однако необходимо отметить, что из-за сходных механизмов патогенеза, обычно наблюдаемых между МВС и болезнью Kawasaki, пациенты с МВС в настоящее время проходят эмпирическое лечение на основе протоколов терапии болезни Kawasaki.

Американский колледж ревматологии предоставил клинические рекомендации по лабораторному обследованию и ведению пациентов с подозрением на МВС. Пациентам рекомендуется лечение высокими дозами IVIg (2 г/кг) и глюкокортикоидами (2 мг/кг/сут.) в разделенных дозах. Было доказано, что глюкокортикоиды оказывают благоприятное влияние на кривую лихорадки пациентов с МВС по сравнению с монотерапией внутривенным введением [37]. Пациентам также назначают низкие дозы аспирина (3–5 мг/кг, максимум 81 мг в день), если нет противопоказаний, таких как тромбоцитопения или активное кровотечение. Для пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка, подтвержденной ФВ<35%, антикоагулянтная терапия эноксапарином обычно начинается после консультации с детским гематологом. Пациенты с тяжелой клинической картиной (поступление в отделение интенсивной терапии, значительное поражение сердечно-сосудистой системы, признаки синдрома активации макрофагов) получают импульсное лечение метилпреднизолоном (30 мг/кг/сут.×3 дня) с последующим приемом глюкокортикоидов (~2 мг/кг/сут. в разделенных дозах). Глюкокортикоидная терапия показана в течение 2–3 недель при лёгком течении болезни и в течение 4–8 недель в более сложных случаях.

Лежащая в основе развития МВС дисфункция иммунной системы предопределила возможность использования биологической терапии, при этом наиболее изученными являются назначение тоцилизумаба

(моноклональных антител к рецептору IL-6), анакинры (рекомбинантного рецепторного антагониста IL-1), инфликсимаба (моноклональных антител к фактору некроза опухоли  $\alpha$ ).

Несмотря на то, что МВС имеет много общего с БК и синдромом токсического шока, течение заболевания при МВС может быть более тяжёлым и многим детям требуется интенсивная терапия. В систематическом обзоре 16 серий случаев, включающих в общей сложности 655 пациентов с МВС, зарегистрировано 11 смертей (1,7%). Пациентам с диагнозом «Множественный системный воспалительный синдром с аномальными уровнями BNP и/или тропонина Т» рекомендуется наблюдение до достижения нормальных лабораторных показателей.

Всё чаще сообщается о нарушениях проводимости сердца при МВС. Поэтому у госпитализированных пациентов с МВС ЭКГ следует снимать по крайней мере каждые 48 часов [25]. Если по результатам электрокардиограммы имеются нарушения проводимости, пациенты должны находиться под постоянным кардиомониторингом. Кроме этого, необходимо рассмотреть возможность последующего проведения холтер ЭКГ. Следует отметить, что Z-баллы, индексированные по площади поверхности тела, необходимо измерять с помощью эхокардиограмм, функций желудочков/клапанов, перикардиальной инфузии и размеров коронарных артерий во время диагностики и клинического наблюдения пациента.

После выписки дети с МВС требуют более детального наблюдения в кардиологическом отделении. Приблизительно у 20% пациентов с поражением сердца сохраняется сердечная недостаточность [26]. Долгосрочные осложнения воспаления миокарда должны тщательно контролироваться на предмет других форм миокардита.

В острой фазе заболевания пациентам, у которых наблюдается значительная преходящая дисфункция левого желудочка (фракция выброса <50%) или стойкая дисфункция левого желудочка, рекомендуется пройти магнитно-резонансную томографию сердца через 2–6 месяцев, для выявления/предупреждения фиброза миокарда и образования рубца [38].

Последующее наблюдение и долгосрочный мониторинг за детьми с различными заболеваниями на сегодняшний день не стандартизированы. Многие педиатрические больницы в настоящее время проводят исследования для оценки как краткосрочных, так и долгосрочных эффектов, исходов и стандартизации лечения МВС. Также необходимы дополнительные исследования для изучения различных подтипов и спектров заболеваний, связанных с МВС [27].

### Заключение

МВС — это, бесспорно, опасный для жизни гипервоспалительный синдром, который поражает системы многих органов преимущественно у ранее здоровых детей после COVID-19. Клинические проявления данного заболевания могут совпадать с БК. Однако воспалительный процесс, вероятно, характерен только для инфекции SARS-CoV-2 и характеризуется обратимой миокардиальной дисфункцией и/или расширением коронарных артерий у некоторых детей. Определённые лабораторные маркеры, такие как повышенный уровень сывороточного СРБ, ферритин или D-димер, а также низкий уровень альбумина, натрия или АЛТ, могут быть предикторами более тяжёлых проявлений заболевания [5].

Лечение пациентов с МВС, как правило, соответствует протоколам лечения БК. Большинство пациентов лечится внутривенным введением иммуноглобулинов, глюкокортикоидами в качестве препаратов первой линии, а в рефрактерных случаях — биологическими препаратами, такими как блокаторы IL-1 и TNF $\alpha$ .

На современном этапе своевременная диагностика МВС и начало лечения имеют первостепенное значение, позволяющее максимально эффективно помочь данной когорте пациентов. Необходимо отметить, что междисциплинарный подход при ведении таких больных должен включать не только профессиональные компетенции врачей-педиатров, но и ревматологов, кардиологов, гематологов и врачей интенсивной терапии. Таким образом, необходимы более масштабные многоцентровые исследования для выяснения спектра заболеваний, факторов риска, влияния ОС, степени тяжести и стратегий лечения МВС.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):251-9. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30527-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30527-0)
2. Kim MM, Murthy S, Goldman RD. Post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. *Can Fam Physician.* 2021;67(8):594-596. <https://doi.org/10.46747/cfp.6708594>
3. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell.* 2020;183(4):968-981.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016>
4. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, et al. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr.* 2021;180(5):1581-1591. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03935-1>
5. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771-1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
6. Schultert GS, Blum SA, Cron RQ. Host genetics of pediatric SARS-CoV-2 COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Opin Pediatr.* 2021;33(6):549-555. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001061>
7. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(12):731-748. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00709-9>
8. Chen MR, Kuo HC, Lee YJ, Chi H, Li SC, et al. Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front Immunol.* 2021;12:632890. Erratum in: *Front Immunol.*

- 2021;12:722582. PMID: 33732254; PMCID: PMC7959769.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.632890>
9. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020;383(4):347-358.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>
  10. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation.* 2020;142(5):429-436.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
  11. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324(3):259-269.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
  12. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients.* 2020;12(9):2757.  
<https://doi.org/10.3390/nu12092757>
  13. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944-955.e8.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>
  14. Sperotto F, Friedman KG, Son MBE, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr.* 2021;180(2):307-322.  
<https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>
  15. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020;26(11):1701-1707.  
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6>
  16. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, Senussi Y, Lazarovits R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest.* 2021;131(14):e149633.  
<https://doi.org/10.1172/JCI149633>
  17. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol.* 2021;6(57):eabf7570.  
<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf7570>
  18. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020;10(6):537-540.  
<https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0123>
  19. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest.* 2020;130(11):5967-5975.  
<https://doi.org/10.1172/JCI140970>
  20. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, et al. Post-infectious inflammatory disease in MIS-C features elevated cytotoxicity signatures and autoreactivity that correlates with severity. *medRxiv* [Preprint]. 2021:2020.12.01.20241364. Update in: *Immunity.* 2021;54(5):1083-1095.e7. PMID: 33300011; PMCID: PMC7724682.  
<https://doi.org/10.1101/2020.12.01.20241364>
  21. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(5):53-60.  
<https://doi.org/10.1007/s11882-022-01031-4>
  22. Perez-Toledo M, Faustini SE, Jossi SE, Shields AM, Marcial-Juarez E, et al. SARS-CoV-2-specific IgG1/IgG3 but not IgM in children with Pediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(5):1125-1129.  
<https://doi.org/10.1111/pai.13504>
  23. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, et al. Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *J Pediatr.* 2020;227:45-52.e5.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037>
  24. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA.* 2020;324(3):294-296.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.10374>
  25. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr.* 2020;224:141-145.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.044>
  26. Matic KM. SARS-CoV-2 and Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C). *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2021;51(4):101000.  
<https://doi.org/10.1016/j.cpped.2021.101000>
  27. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(11):e340-e346.  
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002888>
  28. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2021;106(5):440-8. Epub ahead of print.  
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321385>
  29. Emeksiz S, Çelikel Acar B, Kibar AE, Özkaya Parlakay A, Perk O, et al. Algorithm for the diagnosis and management of the multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2021;75(9):e14471.  
<https://doi.org/10.1111/ijcp.14471>
  30. Balasubramanian S, Nagendran TM, Ramachandran B, Ramanan AV. Hyper-inflammatory Syndrome in a Child With COVID-19 Treated Successfully With Intravenous Immunoglobulin and Tocilizumab. *Indian Pediatr.* 2020;57(7):681-683.  
<https://doi.org/10.1007/s13312-020-1901-z>
  31. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(11):e276-e288. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2022;22(10):e279. PMID: 32818434; PMCID: PMC7431129.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)
  32. Graciano-Machuca O, Villegas-Rivera G, López-Pérez I, Macías-Barragán J, Sifuentes-Franco S. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Role of Oxidative Stress. *Front Immunol.* 2021;12:723654.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.723654>
  33. Zhang SY, Zhang Q, Casanova JL, Su HC; COVID Team. Severe COVID-19 in the young and healthy: monogenic inborn errors of immunity? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(8):455-456.  
<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0373-7>
  34. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334-346.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
  35. Zeichner SL, Cruz AT. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and SARS-CoV-2 Serology. *Pediatrics.* 2020;146(6):e2020032888.  
<https://doi.org/10.1542/peds.2020-032888>

36. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 2021;325(9):855-864. Erratum in: *JAMA*. 2021;326(1):90. PMID: 33523115; PMCID: PMC7851757. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0694>.
37. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1791-1805. <https://doi.org/10.1002/art.41454>
38. Choe YJ, Choi EH, Choi JW, Eun BW, Eun LY, et al. Surveillance of COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1196-1200. <https://doi.org/10.3201/eid2704.210026>

#### Информация об авторах

**Беседина Елена Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры детских болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, [besedina-dasha@yandex.ru](mailto:besedina-dasha@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7043-9789>

**Бадьян Александра Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры детских болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, [alex.badyan@yandex.ru](mailto:alex.badyan@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4754-8156>

**Пискунова Светлана Геннадьевна**, к.м.н., Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [odbrnd@donpac.ru](mailto:odbrnd@donpac.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4636-7612>

**Дудникова Элеонора Васильевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [kaf.det.bol.1@yandex.ru](mailto:kaf.det.bol.1@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3205-5148>

**Коваленко Василиса Николаевна**, студент, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [Kovalenko\\_v@inbox.ru](mailto:Kovalenko_v@inbox.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8795-336X>

**Инкин Алексей Михайлович**, студент, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [inkina.lena@yandex.ru](mailto:inkina.lena@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0008-7755-9343>

#### Вклад авторов

Е.А. Беседина, А.С. Бадьян — написание текста рукописи;

С.Г. Пискунова, Э.В. Дудникова — разработка дизайна исследования;

В.Н. Коваленко, А.М. Инкин — обзор публикаций по теме статьи.

#### Information about the authors

**Elena A. Besedina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Children's Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [besedina-dasha@yandex.ru](mailto:besedina-dasha@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7043-9789>

**Aleksandra S. Badyan**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Childhood Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [alex.badyan@yandex.ru](mailto:alex.badyan@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4754-8156>

**Svetlana G. Piskunova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [odbrnd@donpac.ru](mailto:odbrnd@donpac.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4636-7612>

**Eleonora V. Dudnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [kaf.det.bol.1@yandex.ru](mailto:kaf.det.bol.1@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3205-5148>

**Vasilisa N. Kovalenko**, student Department of Childhood Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [Kovalenko\\_v@inbox.ru](mailto:Kovalenko_v@inbox.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8795-336X>

**Alexey M. Inkin**, student Department of Childhood Diseases No. 1, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; [inkina.lena@yandex.ru](mailto:inkina.lena@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0008-7755-9343>

#### Authors' contribution

S.G. Piskunova, E.V. Dudnikova — research design development;

E.A. Besedina, A.S. Badyan — writing the text of the manuscript;

V.N. Kovalenko, A.M. Inkin — review of publications on the topic of the article.

Поступила в редакцию / *Received*: 09.02.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 27.02.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 01.03.2023

Клинический случай  
УДК 616.74-009.16-053.2/.4  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-84-89>

## Случай синдрома PURA у новорождённого (синдром нарушения нервного развития с неонатальной дыхательной недостаточностью, гипотонией и трудностями при кормлении; NEDRIHF(OMIM 616158))

Л.В. Кравченко, К.И. Лазарева, Л.И. Монат, М.А. Левкович

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия  
Автор, ответственный за переписку: Лариса Вахтанговна Кравченко, [larakra@list.ru](mailto:larakra@list.ru)

**Аннотация.** Представлено клиническое наблюдение новорождённого ребенка с чрезвычайно редким заболеванием — синдромом PURA. В мировой научной литературе существует ограниченное количество публикаций, посвящённых данному заболеванию, что является основной причиной, определяющей сложность диагностики. Данный случай демонстрирует необходимость при стойком выраженном миастеническом синдроме у новорождённых помимо исключения наследственных болезней обмена, проведение полногеномного секвенирования ДНК для выявления синдрома PURA. Клинический случай у ребёнка раннего возраста представлен как пример тяжелого заболевания с неблагоприятным течением и вероятностью ухудшения отделенного прогноза.

Целью явилось освещение клинических проявлений, сложности терапии данной патологии неонатологам, педиатрам, неврологам с позиций повышения качества диагностики данной патологии.

**Ключевые слова:** мышечная гипотония, дыхательная недостаточность, новорождённый, синдром PURA.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Кравченко Л.В., Лазарева К.И., Монат Л.И., Левкович М.А. Случай синдрома PURA у новорождённого (синдром нарушения нервно-го развития с неонатальной дыхательной недостаточностью, гипотонией и трудностями при кормлении; NEDRIHF(OMIM 616158)). *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(2):84-89. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-84-89

## A case of PURA syndrome in a newborn child (neurodevelopmental disorder syndrome with neonatal respiratory failure, hypotension and feeding difficulties; NEDRIHF(OMIM 616158))

L. V. Kravchenko, K. I. Lazareva, L. I. Monat, M. A. Levkovich

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia  
Corresponding author: Larisa V. Kravchenko, [larakra@list.ru](mailto:larakra@list.ru)

**Abstract.** A clinical observation of a newborn child with an extremely rare disease - PURA syndrome is presented. In the world scientific literature, there is a limited number of publications devoted to this pathology, which is the main reason that determines the complexity of diagnosis. This case demonstrates the need for persistent severe myasthenic syndrome in newborns, in addition to excluding hereditary metabolic diseases, to conduct whole genome DNA sequencing to detect PURA syndrome. A clinical case in a young child is presented as an example of a severe illness with an unfavorable course and the likelihood of a worsening separated prognosis.

The goal was to highlight the clinical manifestations, the complexity of the treatment of this pathology by neonatologists, pediatricians, neurologists from the standpoint of improving the quality of diagnosis of this pathology.

**Keywords:** muscle hypotension, respiratory failure, newborn, PURA syndrome.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Kravchenko L.V., Lazareva K.I., Monat L.I., Levkovich M.A. A case of PURA syndrome in a newborn child (neurodevelopmental disorder syndrome with neonatal respiratory failure, hypotension and feeding difficulties; NEDRIHF(OMIM 616158)). *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):84-89. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-84-89

### Введение

Синдром PURA представляет собой крайне редкое новое врождённое генетическое заболевание, поражающее нервную систему и характеризующееся задержкой физического развития, в частности, двигательных навыков, таких как ходьба, умственной отсталостью, задержкой развития речи, неонатальной гипотонией, чрезмерной сонливостью, эпилепсией и другими аномалиями [1,2]. Данный синдром вызывается мутациями в гене PURA, в хромосоме 5. Наследуется по аутосомно-доминантному типу [3]. Белок Pura особенно важен для нормального развития мозга, роста и деления нейронов. Впервые заболевание было описано в медицинской литературе в 2014 г. На сегодняшний день насчитывается 72 ребенка с этим диагнозом. Однако ожидается, что всё более широкое внедрение новейшей технологии «секвенирования генов» в течение нескольких лет приведёт к увеличению числа диагностированных случаев. По данным литературы, на его долю приходится менее 1% случаев задержки развития. Дети с синдромом PURA могут научиться ходить позже своих сверстников, однако многие никогда не смогут ходить. Выразительные языковые навыки (словарный запас и воспроизведение речи), как правило, страдают сильнее, чем рецептивные языковые навыки (способность понимать речь). Синдром PURA у новорождённых и детей первых месяцев жизни проявляется очень слабым мышечным тонусом и трудностями при кормлении в виде затруднения глотания (дисфагии), которые могут сохраняться на протяжении всей жизни. Кроме того, новорождённые и дети на первом году жизни могут быть чрезмерно сонливыми, иметь низкую температуру тела, у них могут отмечаться приступы апноэ или эпизоды гиповентиляции. Эти проблемы с дыханием обычно проходят после 1 года [2].

В работах других авторов также указывается на то, что у новорождённых и детей первого года жизни синдром PURA проявляется нарушением развития нервной системы, которая проявляется затруднениями при кормлении в сочетании с дыхательной недостаточностью, тяжёлой гипотонией при рождении, которая и является причиной дыхательных расстройств, включая апноэ и гиповентиляцию (NEDRIHF). Многим новорождённым требуется искусственная вентиляция лёгких и проведение кормления через зонд. Пациенты имеют общую задержку развития, часто не развивая способность ходить или говорить, хотя тяжесть заболевания может быть различной. Визуализация головного мозга часто показывает гипомиелинизацию и паренхиматозную атрофию.

При синдроме PURA также распространены повторяющиеся приступы эпилепсии. Приступы обычно начинаются в возрасте до 5 лет с неконтролируемых подергиваний мышц. Могут развиваться и генерализованные тонико-клонические судороги, сопровождающиеся потерей сознания, мышечной ригидностью. У людей с синдромом PURA судороги часто трудно контролировать. Другие особенности у людей с синдромом PURA могут включать аномалии сердца, глаз, мочеполового тракта, желудочно-кишечного тракта и скелета [4,5].

**Цель исследования** — диагностика синдрома PURA у новорождённого.

### Описание клинического случая

Ребенок, Назар С. поступил в НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, (директор, д.м.н. Лебеденко А.А.) в отделение патологии новорождённых и недоношенных детей РНИИАП (заведующая отделением, к.м.н. К.И. Лазарева) в возрасте 4 суток для обследования и лечения из родильного дома.

Ребенок родился от матери 29 лет, страдающей хроническим пиелонефритом (ремиссия), миопией слабой степени OU, сложным миопическим астигматизмом OU, хроническим циститом (стадия ремиссия). У матери выявлен пролапс митрального клапана 1 степени. Ребёнок родился от второй беременности. Первая закончилась родами в 2008 г., протекала без особенностей, ребенок здоров.

Данная беременность протекала с трихомониазом в 12 недель, кандидозным кольпитом в 23 недель, анемией средней степени в 30 недель. Первые шевеления плода, со слов мамы, отмечались с 20 недель.

Роды вторые, естественные, в головном предлежании, в сроке гестации 39 недель 1 день. Отмечалось родовое излитие околоплодных вод. Масса при рождении — 2800 г, длина — 50 см, окружность головы — 32 см, окружность груди — 31 см, оценка по шкале Апгар — 8–9 баллов. Ребенок родился в удовлетворительном состоянии. С 3-х суток жизни отмечалась субиктеричность кожи.

В детском отделении родильного дома состояние ребенка расценивалось как средней тяжести, обусловленное манифестацией неврологической симптоматики на 2-е сутки жизни в виде мышечной гипотонии, положительного рефлекса Бабинского с двух сторон, снижения физиологических рефлексов новорождённого (ползания, ходьбы, опоры), симптома «короткой шеи» и «подтянутых плеч», левосторонней кривошеи. Отмечался периодически крупноразмашистый тремор верхних и нижних конечностей. На 4-е сутки жизни обращало внимание нарастание неврологической симптоматики, появление глазодвигательных нарушений (плавающие движения глазных яблок, горизонтальный нистагм, симптом Грефе, симптом «заходящего солнца»), усиление тремора конечностей и подбородка, судорожная готовность. Проводилась пульсоксиметрия, показатели в пределах нормы (ЧСС — 132–136 в 1 минуту; SpO<sub>2</sub> — 98–99%).

Ребёнок находился на лечебно-охранительном режиме, кормился через рожок сцеженным грудным молоком по 35,0 мл через каждые 3,5 часа, сосал вяло, медленно, не срыгивал. Ребёнок был осмотрен дежурным реаниматологом для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения ребёнка и с учётом тяжести состояния и нарастания неврологической симптоматики ребенок был переведён в отделение патологии новорождённых и недоношенных детей.

Ребенок поступил в отделение на 4-е сутки жизни. При поступлении общее состояние ребёнка расценивалось как тяжёлое, обусловленное выраженными признаками неврологической симптоматики. Переведён на питание через зонд. Кожные покровы — бледно-розовые, с субиктеричностью лица и верхнего плечевого пояса, периоральный и акроцианоз в покое, уменьшающиеся при подаче увлажнённого кислорода. Склеры светлые. Физиологическое нагрубание молочных желез. Отёков нет. Пастозности нет. Тургор мягких тканей несколько снижен,

подкожно-жировая клетчатка истончена. Мышечная система развита слабо. Масса при поступлении — 2565 г, длина тела — 50 см, окружность головы — 32 см, окружность груди — 31 см. Дефицит массы составил 28%. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Форма черепа плагиоцефалия с двух сторон, большой родничок 2,0×2,0 см, на уровне костей черепа. Малый родничок щелевидный. Грудная клетка цилиндрической формы, конечности не деформированы. Частота дыхания — 38 в 1 минуту, ритмичное. Перкуторно-лёгочной звук над всей поверхностью лёгких. Дыхание без участия вспомогательной мускулатуры. При аускультации выслушивается физиологически ослабленное дыхание в обоих лёгких, хрипы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений — 144 в 1 минуту, пульс удовлетворительного напряжения и наполнения. Верхушечный толчок в IV межреберье. Тоны сердца ритмичные, приглушены, нежный систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, гипотония мышц передней брюшной стенки. Состояние пупочной ранки — в скобе Роговина. Печень на 1 см выступает из-под края реберной дуги, край эластичный. Селезёнка не увеличена. Стул при осмотре желто-зеленый, кашицеобразный. Мочеиспускание свободное. Мочеполовая система сформирована по мужскому типу, яички в мошонке.

Неврологический статус: ребенок в сознании, однако вялый. Симптомокомплекс «вялого» ребенка. На осмотр реакция снижена, при болевом раздражении громкий непродолжительный крик. Диаметр зрачков нормальный, D=S, реакция на свет «живая». Движения глазных яблок плавающие. Горизонтальный нистагм. Менингеальных знаков нет. Физиологические рефлексы орально-спинальных автоматизмов резко снижены, сосательный и глотательный рефлексы — вялые. Брюшные рефлексы снижены. Двигательная сфера: «поза лягушки». Объём активных движений резко снижен. Соппротивление пассивным движениям в конечностях снижено. Сухожильные рефлексы с нижних конечностей с расширением рефлексогенных зон, с верхних конечностей — снижены, D=S. Миоклонии стоп. Мышечный тонус — выраженная гипотония в проксимальных дистальных отделах конечностей, «пяточные стопы». При тракции за руки — общая гипотония. Рефлексы опоры и шагового автоматизма угнетены, при аксиллярном подвешивании отмечается выраженное разгибание ног. Тремор мелко размашистый, спонтанные и контактные вздрагивания верхних и нижних конечностей. Во сне отмечаются частые глотательные движения и элементы пережевываний и «причмокиваний». Подергивание мимической мускулатуры и век (оперкулярные судороги). Левосторонняя кривошея. «Вытянутая» шея.

Ребенок находился в отделении 33 дня, с 24.01.21 по 26.02.22. За время госпитализации была проведена вся необходимая лабораторная и инструментальная диагностика, позволившая выставить основной и сопутствующие диагнозы, определить тактику ведения и лечения данного ребенка. На момент поступления ребенка (на 4-е сутки жизни) в общем анализе крови обращала на себя внимание лейкопения ( $6,8 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтропения (29%) тромбоцитопения ( $143 \times 10^9/\text{л}$ ), в общем анализе мочи

патологии не выявлено. На 5-е сутки жизни у ребенка появились кратковременные апноэ, а также отмечалось проявление геморрагического синдрома в виде кишечного кровотечения, потребовавшего введения одноклассной и одноклассной свежезамороженной плазмы с целью коррекции плазменно-коагуляционного звена гемостаза. При мониторинговании кислотно-щелочного состояния крови отмечался метаболический ацидоз, гиперлактатемия (2,8 ммоль/л).

В общем анализе крови сохранялась тромбоцитопения ( $112 \times 10^9/\text{л}$ ), в формуле крови появился сдвиг до палочкоядерных нейтрофилов (5%). Биохимическое исследование крови выявило гипербилирубинемия (171 мкмоль/л) за счёт непрямой фракции (149 мкмоль/л), гипопротейнемию (42,3 г/л), гипоальбуминемия (31,4 г/л), нормативный уровень трансаминаз (АСТ и АЛТ). Исследование коагулограммы не выявило снижение синтеза факторов свёртывания крови. Обращало на себя внимание, что в динамике заболевания в биохимическом анализе крови на фоне снижения уровня общего билирубина (171 мкмоль/л → 85,3 мкмоль/л), нарастал уровень прямой фракции, процент которой от общего билирубина составил (12,9% → 19,2% → 27%), при этом отмечалось и нарастание уровня АСТ в 4 раза ( $22,4 \text{ U/l} \rightarrow 90,7 \text{ U/l}$  на 13-е сутки жизни. Уровень креатинфосфокиназы на 6-е сутки жизни имел нормативное значение (59 U/l), однако в динамике заболевания на 13-е сутки жизни отмечалось его повышение в 3 раза (187 U/l). Уровень ГГТ был повышен и составил 391,7 U/l.

Исследование крови на гормоны выявило снижение уровня тиреотропного гормона до 0,43 мкМЕ/мл и трийодтиронина (1,1 Pg/ml), снижение уровня кортизола (11 нмоль/л) при повышенном уровне адренокортикотропного гормона (92,7 пг/мл).

В лаборатории молекулярной патологии «Геномед», г. Москва, было проведена тандемная масс-спектрометрия (ТМС) в возрасте 16 суток жизни. Было выявлено повышение концентрации глицина до  $1613,217 \text{ мкМ/л}$ , которое может наблюдаться при некетолической гиперглицинемии.

Ребенку были проведены следующие инструментальные обследования.

Нейросонограмма показала, что боковые желудочки —  $1,0 \times 1,0 \text{ мм}$ , щелевидные, III желудочек — 4,0 мм, полость прозрачной перегородки — 6,7 мм. Диффузное повышение эхогенности перивентрикулярной области, области подкорковых ядер и таламуса. Неоднородность сосудистых сплетений. Выраженные признаки незрелости головного мозга. Диффузные гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга, отёчность перивентрикулярных зон. Умеренная дилатация третьего желудочка. Слева в области переднего рога бокового желудочка лоцируется субэпендимальное уплотнение в стадии лизиса  $2,0 \times 5,4 \text{ мм}$ .

Транскраниальная доплерография показала выраженную церебральную артериовенозную недостаточность. Косвенные признаки транзиторной внутричерепной гипертензии с гемодинамическими расстройствами.

При проведении МРТ головного мозга пороков не выявлено. Выявлена МР-картина мелкой кисты прозрачной перегородки, незначительной дилатации

ликворосодержащих пространств, ишемического поражения кортикоспинальных трактов головного мозга. МР-признаков патологии интракраниальных артерий и вен не определяется.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило нерезкую дилатацию чашечно-лоханочного комплекса обеих почек. Размер надпочечников — в пределах возрастной нормы. ЭхоКС — функционирующие фетальные протоки (открытое овальное окно), при этом сократительная способность левого желудочка была сохранена.

На ЭЭГ регистрировались умеренные общемозговые изменения. Снижение функциональной лабильности корковых процессов. Усиление восходящих активирующих влияний ретикулярной формации ствола головного мозга. Типичных эпикомплексов и пароксизмальной активности зарегистрировано не было.

На рентгенограмме органов грудной и брюшной полости было выявлено двустороннее снижение пневматизации легочной ткани, гиперпневматизация петель кишечника.

Также были проведены консультации узких специалистов. Эндокринолог: низкий уровень кортизола (11 нмоль/л) и повышение адренокортикотропного гормона (92,7 пг/мл) в крови расценивается как транзиторный гипокортицизм. Окулист: ангиопатия сетчатки первой степени обоих глаз. Детский невролог: следствие церебральной родовой травмы на фоне внутриутробной гипоксии, церебральной ишемии. Перивентрикулярное кровоизлияние I степени слева, синдром гембликвородинамических расстройств, симптоматическая эпилепсия; синдром мышечной дистонии. Учитывая наличие судорожного синдрома, миоклонических судорог, необходимо исключать наследственные болезни обмена. Генетик: результат кариотипа норма — 46 XY.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных ребенку поставлен основной клинический диагноз «P05.2 Недостаточность питания плода без упоминания о «маловесном» или маленьком для гестационного возраста: ребенок, рождённый при сроке гестации 39 недель 1 день с массой тела при рождении 2800 г, соответствующей сроку гестации. P52.0 Внутрижелудочковое нетравматическое кровоизлияние у новорождённого I степени слева. Ишемия мозга средней степени тяжести, острый период, синдром угнетения ЦНС, синдром пароксизмальных состояний, синдром псевдобульбарных нарушений, синдром вегето-висцеральной дисфункции, установочная левосторонняя кривошея».

Сопутствующие клинические диагнозы: «E72.5 Наследственное генетическое заболевание обмена веществ: неклеточная гиперглициемия? Митохондриальная болезнь неуточненная? Транзиторный гипокортицизм. P39.8 Инфекция специфичная для перинатального периода неуточнённой вирусной/бактериальной (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*) этиологии с развитием перинатального поражения ЦНС, геморрагического синдрома, анемии легкой степени тяжести, транзиторной тромбоцитопении. Q21.1 Функционирующая фетальная коммуникация: открытое овальное окно».

Ребенку были проведены следующие лечебные мероприятия:

- инфузионная терапия — 10% глюкоза с компонентами, 10% аминoven-инфант, 20% липофундин;
- антигеморрагическая терапия — викасол, 12,5% этамзилат;
- антибактериальная терапия — сультасин, цефотаксим, амикацин;
- с целью профилактики апноэ — 20% кофеина-бензоат;
- метаболическая терапия — цитофлавин, аскорбиновая кислота, 30% элькар;
- ноотропная терапия — кортексин;
- витаминотерапия — пиридоксин, чередуя с тиамин хлоридом;
- коррекция гемостаза — свежесамороженная плазма B(III) Rh (+) №1;
- биопрепараты — баксет бэби;
- гепатопротекторная терапия — урсофальк;
- селективная деконтаминация — колипротейный бактериофаг;
- профилактика остеопении — аквадетрим;
- Интерферонотерапия — свечи генферон-Лайт;
- гормонотерапия — кортеф;
- кислородотерапия;
- ортопедический воротник Шанца.

На фоне проводимой терапии за время нахождения в стационаре (33 суток) у мальчика улучшился аппетит, отмечалась положительная динамика в массе тела (прибавил 893 г), при пассивных движениях отмечалось мышечное сопротивление в конечностях, активные движения в полном объёме. Диаметр зрачков нормальный, S=D. Реакция на свет сохранена. За игрушкой кратковременно пытается проследить, взгляд кратковременно пытается фиксировать. Сохраняются плавающие движения глазных яблок, однако в динамике менее выражены. Судорог, судорожной готовности не отмечается. Сухожильные рефлексы оживлены с нижних и верхних конечностей, D=S. Мышечный тонус дистоничен с тенденцией к гипотонии мышц верхних и нижних конечностей, «пяточные» стопы. При тракции за руки хватательный рефлекс более выражен, пытается кратковременно подтягиваться. Разведение бедер полное. Физиологические рефлексы орально-спинальных автоматизмов снижены, брюшные рефлексы вызываются, глотательный рефлекс и сосательный рефлекс восстановились. На болевой раздражитель реакция криком. Просыпается перед кормлениями, время бодрствования между кормлениями увеличилось. Срыгиваний, рвоты нет. Энтеральное кормление (сцеженное грудное молоко), высасывает 90 мл каждые 3 часа, сосёт активно. Во время кормлений (1–2 раза за сутки) отмечаются поперхивания.

Ребёнок был выписан в удовлетворительном состоянии по месту жительства под наблюдение участкового педиатра с рекомендациями.

Повторное исследование тандемная масс-спектрометрия в лаборатории молекулярной патологии было проведено в возрасте 2 месяцев жизни. По результатам исследования данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено.

В течение первого года жизни у ребенка отмечалась задержка психомоторного развития. Ребенок два раза был госпитализирован в детские отделения для проведения

реабилитационного лечения. В 5 месяцев ребенок находился на стационарном лечении по поводу латентной цитомегаловирусной инфекции, правосторонней верхнедолевой пневмонии. В возрасте 10 месяцев физическое развитие дисгармоничное за счет избытка массы. Масса 11 кг (перцентиль — 90–97%). Индекс массы тела — 19,04. Рост — 76 см (перцентиль — 75–90%). Патологии слуха, зрения не выявлено. В неврологическом статусе общезлобных и менингеальных симптомов нет. Фиксирует взгляд, следит за предметами. Сосание и глотание в норме. Язык в полости рта несколько дистоничен. Мышечный тонус в конечностях гипотоничен. Сухожильные рефлексы вызываются, снижены. Патологических рефлексов не выявлено. Голову держит с 7 месяцев, переворачивается со спины на живот с 9 месяцев, в речи скудность звукового запаса, в основном гуление. Расматривает свои руки, удерживает вложенные игрушки. Психомоторное развитие соответствует 4–4,5 месяцам.

На ЭЭГ корковая ритмика сформирована. Эпилептиформной и очаговой патологической активности не зарегистрировано.

На электромиограмме отмечается снижение амплитуд М-ответов, снижение амплитуд и длительности ЦДЕ, ускорение рекрутирования ЦДЕ, показатели турно-амплитудного анализа ниже нормативных границ. Ребенку был выставлен основной клинический диагноз: «G71.1 Миотонический синдром у ребенка с синдромальной патологией. Задержка психомоторного развития». Сопутствующий клинический диагноз — «K26.8 Нарушение самостоятельной вертикализации, сидения. Z99.8 Зависимость от кресла-коляски, опоры для сидения, опоры для стояния».

С учётом данных анамнеза, сохраняющейся в возрасте 1 года 5 месяцев выраженной задержки психомоторного развития, отсутствия положительного эффекта от проводимых курсов реабилитационной терапии, а также того, что широкий метаболический скрининг, который включал аминокислоты, медь, церулоплазмин, мочевые органические кислоты и мукополисахариды, дал нормальные результаты, ребёнку в Медико-генетической лаборатории «Evogen» (г. Москва) было проведено полногеномное секвенирование ДНК с целью поиска генетических вариантов, являющихся вероятной причиной заболевания.

Был проведён поиск патогенных мутаций, ассоциированных с клиническим диагнозом и прочими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями, по результатам которого врачом-генетиком было сделано следующее заключение.

Обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 1 из 1 гена PURA, приводящий к сдвигу рамки считывания р.Thr101LeufsTer124. Патогенные варианты в гене PURA приводят к развитию аутосомно-доминантного нарушения развития нервной системы с неонатальной дыхательной недостаточностью, гипотонией и трудностями при кормлении (OMIM 616158).

Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD v.3.1.10., с большой вероятностью

приводит к потере функции соответствующей копии гена. Других значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено.

#### Обсуждение

Особенностью данного случая является трудность раннего выявления такого редкого заболевания как синдром PURA, относящегося к наследственным нервно-мышечным заболеваниям, сопровождающихся диффузной мышечной гипотонией. Описано более 80 различных заболеваний, сопровождающихся в раннем возрасте таким симптомокомплексом. Для обозначения диффузной мышечной гипотонии вне зависимости от её происхождения используется термин «вялый ребенок», не имеющий нозологической самостоятельности [6].

В описываемом клиническом случае алгоритм дифференциальной диагностики начался именно с обнаружения у ребенка симптомокомплекса «вялый ребенок». Учитывая, что причинами диффузной мышечной гипотонии могут быть помимо **перинатальных** гипоксически-ишемических и травматических **поражений нервной системы** и наследственные болезни обмена веществ дифференциальная диагностика проводилась между внутрижелудочковым нетравматическим кровоизлиянием у новорожденного I степени слева, ишемией мозга средней степени тяжести и наследственным генетическим заболеванием обмена веществ. Последнее было исключено. И лишь в возрасте 1 года и 5 месяцев ребенку было проведено полногеномное секвенирование ДНК, выявлена мутация в гене PURA и выставлен диагноз «Синдром PURA». Данные случай продемонстрировал, что из-за обширной клинической гетерогенности синдрома PURA процесс диагностики может быть очень сложным даже для опытных клиницистов.

Проблемы диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний у новорожденных связано с неспецифичностью симптомов, маскировкой под другие заболевания (эпилепсия, нейроинфекция, перинатальная патология), низкой частотой встречаемости данной патологии.

#### Заключение

Таким образом, необходимо учитывать в диагностическом поиске, что наследственные заболевания, сопровождающиеся мышечной гипотонией, включают дефекты на геномном или хромосомном уровне. Несмотря на то, что синдром PURA является редким генетическим заболеванием, клиническая симптоматика которого носит неспецифический характер, необходимо помнить, что данный синдром имеет общие черты, соответствующие врождённому миастеническому синдрому. Неонатологи должны иметь настороженность в отношении данной патологии и возможность при своевременном направлении ребенка на консультацию к врачу-генетику проведения полногеномного секвенирования ДНК. Ранняя диагностика синдрома PURA необходима для определения объёма комплекса терапевтических воздействий, прогнозирования течения заболевания и профилактики повторных случаев рождения детей с данной патологией.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fukuda Y, Kudo Y, Saito M, Kaname T, Oota T, Shoji R. Expanding the PURA syndrome phenotype with manifestations in a Japanese female patient. *Hum Genome Var.* 2022;9(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41439-022-00189-7>
2. Reijnders MRF, Janowski R, Alvi M, Self JE, van Essen TJ, et al. PURA syndrome: clinical delineation and genotype-phenotype study in 32 individuals with review of published literature. *J Med Genet.* 2018;55(2):104-113. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104946>
3. Choi SA, Lee HS, Park TJ, Park S, Ko YJ, et al. Expanding the clinical phenotype and genetic spectrum of PURA-related neurodevelopmental disorders. *Brain Dev.* 2021;43(9):912-918. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.05.009>
4. Lee BH, Reijnders MRF, Abubakare O, Tuttle E, Lape B, et al. Expanding the neurodevelopmental phenotype of PURA syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(1):56-67. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38521>
5. Lee BK, Uprety N, Jang YJ, Tucker SK, Rhee C, et al. Fosl1 overexpression directly activates trophoblast-specific gene expression programs in embryonic stem cells. *Stem Cell Res.* 2018;26:95-102. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2017.12.004>
6. Долгова И.Н., Карпов С.М., Минаева О.А. Наследственные факторы мышечной гипотонии у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018;13(4):609-611. Dolgova I.N., Karpov S.M., Minaeva O.A. Hereditary factors of muscular hypotonia in children. *Medical News of the North Caucasus.* 2018;13(4):609-611. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13117>

## Информация об авторах

**Кравченко Лариса Вахтанговна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [larakra@list.ru](mailto:larakra@list.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0036-4926>

**Лазарева Карина Иоганесовна**, к.м.н., заведующая отделением патологии новорождённых и недоношенных детей, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [Karina\\_manukyan\\_1969@mail.ru](mailto:Karina_manukyan_1969@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4411-4726>

**Монат Любовь Игоревна**, врач отделения патологии новорождённых и недоношенных детей, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [lim\\_07@inbox.ru](mailto:lim_07@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6649-5235>

**Левкович Марина Аркадьевна**, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [xlma@mail.ru](mailto:xlma@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

## Вклад авторов

Л.В. Кравченко — разработка дизайна исследования;  
К.И. Лазарева, Л.И. Монат — получение и анализ данных;

Л.В. Кравченко — написание текста рукописи;  
М.А. Левкович — обзор публикаций по теме статьи.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Information about the authors

**Larisa V. Kravchenko**, Dr. Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Pediatric; Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [larakra@list.ru](mailto:larakra@list.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0036-4926>

**Karina I. Lazareva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies; Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [Karina\\_manukyan\\_1969@mail.ru](mailto:Karina_manukyan_1969@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4411-4726>

**Lyubov' I. Monat**, doctor of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [lim\\_07@inbox.ru](mailto:lim_07@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6649-5235>

**Marina A. Levkovich**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Allergic and Autoimmune Diseases in Pediatrics, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics Rostov State Medical University Rostov-on-Don, Russia; [xlma@mail.ru](mailto:xlma@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

## Authors' contribution

L.V. Kravchenko — research design development;  
K.I. Lazareva, L.I. Monat — obtaining and analysis of the data;  
L.V. Kravchenko — writing the text of the manuscript;  
M.A. Levkovich — review of publications on the topic of the article.

## Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 10.01.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 24.01.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 15.02.2023

Оригинальная статья

УДК 616.9

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-90-96>

## Возрастные особенности изменений биохимических параметров крови при COVID-19

М.М. Алимурзаева<sup>1,2</sup>, С.М. Изудинова<sup>2</sup>, А.М. Джафарова<sup>1,2</sup>, Р.А. Халилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Дагестанский государственный университет, Махачкала, Дагестан

<sup>2</sup>Медико-санитарная часть МВД по Республике Дагестан, Махачкала, Дагестан

Автор, ответственный за переписку: Альбина Мехьядиновна Джафарова, [albina19764@mail.ru](mailto:albina19764@mail.ru)

**Аннотация.** Цель: изучение влияния новой коронавирусной инфекции на ряд стандартных биохимических показателей крови у больных разного возраста. **Материалы и методы:** исследовано 514 пациентов трёх возрастных групп (I группа — 25–35 лет, II группа — 36–50 лет, III группа — 51–75 лет) с диагнозом «Внебольничная пневмония, вызванная инфекцией COVID-19». Определение всех биохимических параметров крови больных производили на биохимическом анализаторе Indiko. **Результаты:** исследование показателей азотистого метаболизма показало, что у больных всех возрастных групп содержание общего белка и мочевины не претерпевает существенных изменений, однако при этом происходит повышение концентрации креатинина и мочевой кислоты, наиболее выраженное у пациентов III группы. Исследование активностей АСТ, АЛТ в крови больных показало существенное их повышение у всех возрастных категорий, более значимое — у лиц II и III возрастных групп. При этом с возрастным увеличиваются активность  $\alpha$ -амилазы, концентрации билирубина и снижаются уровни железа, достигая патологических значений. Содержание маркера воспаления (СРБ) демонстрирует наиболее выраженную зависимость от возраста больных: у больных I группы оно увеличивается в 6,9 раз, у II — в 12,3 раза, у лиц старше 51 года — в 17,25 раз. **Вывод:** с увеличением возраста больных COVID-19 отклонения многих биохимических показателей от соответствующих каждой группе контрольных уровней становятся более выраженными и достигают значений, существенно отклоняющихся от референсных.

**Ключевые слова:** COVID-19, возраст больных, кровь, биохимические параметры.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Алимурзаева М.М., Изудинова С.М., Джафарова А.М., Халилов Р.А. Возрастные особенности изменений биохимических параметров крови при COVID-19. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(2):90-96. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-90-96

## Age aspects of the effects of the new coronavirus infection (COVID 19) on certain biochemical blood parameters

M.M. Alimurzaeva<sup>1,2</sup>, S.M. Izudinova<sup>2</sup>, A.M. Dzhaferova<sup>1,2</sup>, R.A. Khalilov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dagestan State University, Makhachkala, Dagestan

<sup>2</sup>Medical and sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs for the Republic of Dagestan, Makhachkala, Dagestan

Corresponding author: Albina M. Dzhaferova, [albina19764@mail.ru](mailto:albina19764@mail.ru)

**Abstract. Objective:** to study the effects of a new coronavirus infection on a number of standard biochemical blood parameters in patients of different ages. **Materials and methods:** 514 patients of 3 age groups (group 1<sup>st</sup> — 25–35 years old, group 2<sup>nd</sup> — 36–50 years old and group 3<sup>rd</sup> — over 51 years old) with a diagnosis of community-acquired pneumonia caused by COVID-19 infection were studied. All biochemical parameters of the blood of patients were determined using an Indiko biochemical analyzer. **Results:** the study of nitrogen metabolism indicators showed that in patients of all age groups, the content of total protein and urea does not undergo significant changes, however, there is an increase in the concentration of creatinine and uric acid, which is most pronounced in patients of the group 3<sup>rd</sup>. The study of the activities of AST, ALT in the blood of patients showed a significant increase in all age categories, more significant in persons of the groups 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup>. At the same time, the activity of  $\alpha$ -amylase, the concentration of bilirubin increase with age, and the levels of iron decrease, reaching pathological values. The content of the inflammation marker — CRP shows the most pronounced dependence on the age of patients: in patients of the group 1<sup>st</sup>, it increases by 6.9 times, in the 2<sup>nd</sup> group — by 12.3 times, in patients over 51 years old — by 17.25 once. **Conclusion:** with an increase in the age of patients, the deviations of many biochemical parameters from the control levels corresponding to each group become more pronounced and reach values that deviate significantly from the reference

**Keywords:** COVID-19, age of patients, blood, biochemical parameters.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Alimurzaeva M.M., Izudinova S.M., Dzhafarova A.M., Khalilov R.A. Age aspects of the effects of the new coronavirus infection (COVID 19) on certain biochemical blood parameters. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):90-96. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-90-96

### Введение

В 2019 г. произошла вспышка острой респираторной инфекции, вызванной вирусом Sars-Cov-2 семейства коронавирусов, которая быстро распространилась по всему миру и привела к глобальной пандемии Covid 19. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE-2) [1]. Рецепторы ACE-2 экспрессированы на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также эндотелия и макрофагов. Однако основной и быстро достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа лёгких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения [2].

Вирус может проникать в клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки. Имеются сведения о специфическом поражении сосудов (эндотелия), миокарда, почек и других органов. Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к поражению головного мозга. Обнаружена возможность специфического поражения лимфоцитов и гиперактивности макрофагов [3].

При критическом течении COVID-19 вследствие дисрегуляции синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов развивается патологическая реакция, называемая «цитокиновым штормом». Гиперактивация иммунного ответа при COVID-19 часто ограничивается лёгочной паренхимой, прилегающей альвеолярной лимфоидной тканью и ассоциируется с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У пациентов с критическим течением развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы. Цитокиновый шторм при COVID-19, как правило, приводит к полиорганной недостаточности и может стать причиной летального исхода [4].

Высокая летальность и громадные социально-экономические последствия эпидемии COVID-19 требуют анализа имеющихся наблюдений и разработки методов эффективной терапии и профилактики осложнений. Известно, что возраст и сопутствующая патология могут быть факторами, предопределяющими тяжёлое течение COVID-19. Прежде всего к группе риска относятся пожилые или лица с хроническими заболеваниями. Однако и у молодых людей без хронических заболеваний также могут возникнуть потенциально летальные осложнения, такие как молниеносный миокардит и диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (ДВС-синдром) [5]. Таким образом, риск инфицирования и тяжёлого течения болезни или летального исхода затрагивает всех и имеется во всех возрастных группах. В связи с этим возникает необходимость анализа клинико-лабораторных особенностей течения новой коронавирусной инфекции у больных различных возрастных категорий.

**Цель исследования** — изучение влияния новой коронавирусной инфекции на ряд стандартных биохимических показателей крови у больных разного возраста

### Материалы и методы

Ретроспективное исследование проводили на базе Медико-санитарной части МВД по РД (г. Махачкала). В период начала пандемии коронавирусной инфекции (апрель–май 2020 г.) в госпитале было организовано отделение для пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония, вызванная инфекцией COVID-19» (подтверждённая обнаружением РНК SARS-CoV-2 или, в редких случаях — только данными КТ). Исследованы биохимические показатели крови больных на момент госпитализации в стационар на  $6,5 \pm 2,5$  день болезни. Критериями включения в группы для проведения сравнительного анализа были 1-й день госпитализации больных, мужской пол, средняя степень тяжести процесса, поражение лёгких, по данным КТ, от 20% до 50%. Критериями исключения из исследования служили наличие в анамнезе перенесённого инфаркта миокарда и инсульта, нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности II-IV степени, эндокринных заболеваний.

Исследовано три группы разных возрастных категорий: I группа — 109 пациентов возрастом 25–35 лет, II группа — 310 пациентов возрастом 36–50 лет, III группа — 95 пациентов возрастом 51–75 лет. В качестве контроля исследованы биохимические параметры мужчин тех же возрастных групп, не болеющих COVID-19 и не имеющих выраженных патологий со стороны сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, эндокринной системы, выделительной системы. Забор венозной крови производился утром натощак в первые сутки поступления больных в специальные вакуумные пробирки с активатором свертывания. Определение всех биохимических параметров в сыворотке крови производили на биохимическом анализаторе Indiko (Thermal Fisher, США).

Статистическую обработку данных производили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро-Уилка. Достоверность различий между нормально распределёнными данными определяли с помощью критерия Фишера на уровне значимости  $p \leq 0.05$ . Данные в таблице приведены в следующем виде: среднее (M)  $\pm$  ошибка среднего (m).

### Результаты

У больных различных возрастных категорий были исследованы биохимические показатели азотистого метаболизма, характеризующие синтетическую функцию печени, распад белков и нуклеиновых кислот с образованием небелковых низкомолекулярных азотсодержащих конечных продуктов. Исследования показало, что у всех возрастных групп содержание общего белка и мочевины не претерпевает существенных изменений (табл. 1).

Таблица / Table 1

**Содержание маркеров азотистого метаболизма в крови больных COVID-19**  
*The content of markers of nitrogen metabolism in the blood of patients with COVID-19*

Возраст пациентов, лет <i>Age of patients</i>		Общий белок (г/л) <i>Total protein (g/l)</i>	Мочевина (ммоль/л) <i>Urea (μmol/l)</i>	Креатинин (мкм/л) <i>Creatinine (μmol/l)</i>	Мочевая кислота (мкм/л) <i>Uric acid (μmol/l)</i>
25–35	Контроль <i>Control</i> (n=32)	73,68±0,84	4,73±0,23	75,04±0,93	259,50±15,04
	Больные <i>Sick</i> (n=83)	71,12±0,74	4,89±0,14	96,16±2,05*	358,0±23,67*
36–50	Контроль <i>Control</i> (n=36)	71,85±0,83	5,17±0,29	90,41±2,13	259,0±15,04
	Больные <i>Sick</i> (n=288)	69,83±0,65	4,91±0,15	100,82±3,89*	371,14±21,53*
51–75	Контроль <i>Control</i> (n=33)	75,66±1,22	5,47±0,28	79,57±1,05	255,60±22,20
	Больные <i>Sick</i> (n=66)	68,85±1,36	6,80±0,95	115,14±6,59*+	410,60±31,17*
Референтные интервалы <i>Reference intervals</i>		65–85	3,2–7,3	74–110	210–420

**Примечание:** p<0,05 по сравнению \* — с контрольной группой, + — I группой, # — II группой.  
*Note: p<0,05 compared to \* — the control group, + — group 1<sup>st</sup>, # — group 2<sup>nd</sup>.*

Таблица / Table 2

**Активность клеточных ферментов и содержание билирубина в крови больных COVID-19**  
*The activity of cellular enzymes and the content of bilirubin in the blood of patients with COVID-19*

Возраст пациентов, лет <i>Age of patients</i>		АСТ (Е/л) <i>AST (U/l)</i>	АЛТ (Е/л) <i>ALT (U/l)</i>	Общий билирубин (мкмоль/л) <i>Total bilirubin (μmol/l)</i>	Прямой билирубин (мкмоль/л) <i>Direct bilirubin (μmol/l)</i>	α-Амилаза (Е/л) <i>α-amylase (U/l)</i>
25–35	Контроль <i>Control</i> (n=32)	24,83 ±1,83	24,72 ±9,50	10,31 ±4,08	4,90 ±0,39	46,40 ±3,69
	Больные <i>Sick</i> (n=83)	39,72 ±2,95 *	52,43 ±5,98 *	11,13 ±5,37	5,32 ±0,32	69,00 ±6,80 *
36–50	Контроль <i>Control</i> (n=36)	26,58 ±1,63	29,72 ±1,62	10,52 ±0,65	5,26 ±0,47	57,71 ±5,67
	Больные <i>Sick</i> (n=288)	71,65 ±5,03 *+	77,58 ±4,30 *+	31,82 ±2,24 *+	12,61 ±0,84 *+	86,26 ±5,78
51–75	Контроль <i>Control</i> (n=33)	28,85 ±2,61	35,23 ±3,49	9,21 ±0,61	4,61 ±0,40	60,20 ±3,05
	Больные <i>Sick</i> (n=66)	75,21 ±8,86 *+	89,05 ±13,09 *+	23,33 ±1,56 *+	12,46 ±2,06 *+	111,75 ±4,09 *+ #
Референтные интервалы <i>Reference intervals</i>		< 40 Е/л	< 40 Е/л	3,4–20,5	< 9,2	< 100

**Примечание:** p<0,05 по сравнению \* — с контрольной группой, + — I группой, # — II группой.  
*Note: p<0,05 compared to \* — the control group, + — group 1<sup>st</sup>, # — group 2<sup>nd</sup>.*

При этом наблюдается повышение креатинина и мочевой кислоты, уровни которых зависят от возраста пациентов. Так, у I группы концентрации данных продуктов азотистого метаболизма увеличиваются на 28,2% и 38,2% ( $p < 0,05$ ), у I — на 50% и 43,3% ( $p < 0,05$ ), а у III — на 44,3% и 61% ( $p < 0,05$ ) относительно соответствующих контрольных групп. Интересно то, что сравнительный анализ содержания креатинина и мочевой кислоты у больных II и III возрастных групп не выявил статистически значимых различий. Следует отметить, что, несмотря на существенное повышение содержание креатинина и мочевой кислоты у больных всех возрастных групп, данные параметры всё же остаются в пределах референсных значений.

Исследование активности клеточных ферментов — характерных маркеров цитолиза различных клеток, в частности гепатоцитов (АСТ, АЛТ) и клеток поджелудочной железы ( $\alpha$ -амилазы) — показало, что во всех возрастных группах содержание данных ферментов в сыворотке крови резко возрастает (табл. 2).

Так у I группы активность АСТ выше в 1,9 раз, а АЛТ — в 2,1 раз по сравнению со здоровыми донорами того же возраста ( $p < 0,05$ ). У пациентов старших возрастных групп наблюдается ещё более выраженное повышение активности данных ферментов: у II группы АСТ увеличивается в 2,7 раз, а АЛТ — в 2,60 раз, а III — АСТ в 2,6 раза, АЛТ — в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Анализ активности АЛТ и АСТ у больных старших возрастных групп позволил предположить существенное нарушение проницаемости цитоплазматических (маркер — АЛТ) и митохондриальных мембран (маркер — АСТ) клеток печени. Интересно то, что содержание билирубина в I группе не изменяется, что указывает на сохранение функциональной активности гепатоцитов и эпителия желчевыводящих путей. Однако у II группы концентрация общего билирубина увеличивается в 3 раза, а прямого — в 2,4 раза

( $p < 0,05$ ), а у III — в 2,52 раз и в 2,7 раз соответственно ( $p < 0,05$ ). Интересно то, что сравнительный анализ всех указанных выше параметров (АСТ, АЛТ, билирубина) между разными группами больных выявил, что статистически значимые различия имеют место только между I группой и каждой из 2-х других групп, в то время как между II и III группами различия незначительны.

У больных COVID-19 I и II групп наблюдается повышение (на 48,7% и 49,5% ( $p < 0,05$ )) активности  $\alpha$ -амилазы, однако оно укладывается в диапазон референсных значений данного показателя. Значительное (на 85,6%) и выходящее за пределы референсных значений увеличение активности этого фермента наблюдается у III возрастной категории ( $p < 0,05$ ).

Коронавирусная инфекция инициирует у больных всех возрастных категорий выраженную воспалительную реакцию. Об этом свидетельствует повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) — классического маркера воспаления. Из рисунка 1, видно, что у больных I возрастной категории содержание СРБ увеличивается в 6,9 раз ( $p < 0,05$ ), у II — в 12,3 раза ( $p < 0,05$ ), у лиц старше 51 года — в 17,25 раз ( $p < 0,05$ ). Высокие значения СРБ у исследованных нами больных с коронавирусной инфекцией, особенно старшего возраста, указывают на прогрессирующее развитие острой воспалительной реакции.

Во время инфекционных заболеваний помимо классических маркеров воспаления также могут происходить изменения и в обмене железа. Из рисунка 2 видно, что содержание железа уменьшается у I группы на 54,2% ( $p < 0,05$ ), а у II — на 74,2% ( $p < 0,05$ ), достигая уровня патологически низких значений. Такое же выраженное снижение содержания железа наблюдается у пациентов из III группы — 66,7%. Таким образом, у больных старших возрастных категорий концентрации данного микроэлемента становятся существенно ниже предела референсных значений.

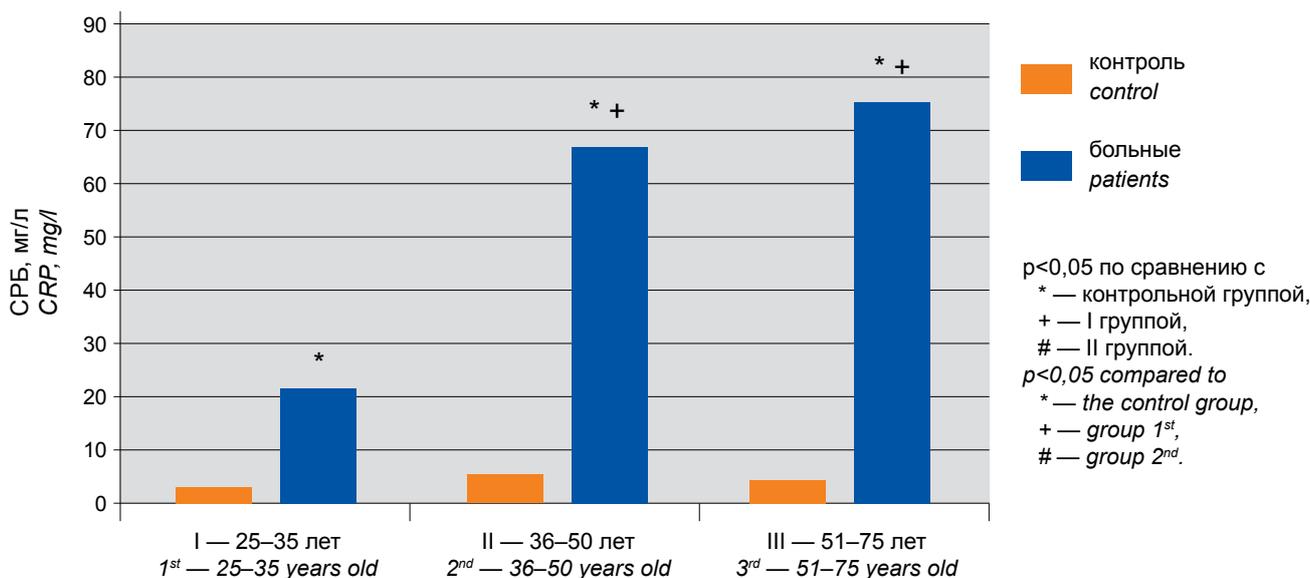


Рисунок 1. Содержание СРБ в сыворотке крови больных COVID-19 различных возрастных групп  
Figure 1. The content of CRP in the blood serum of patients with COVID-19 of different age groups

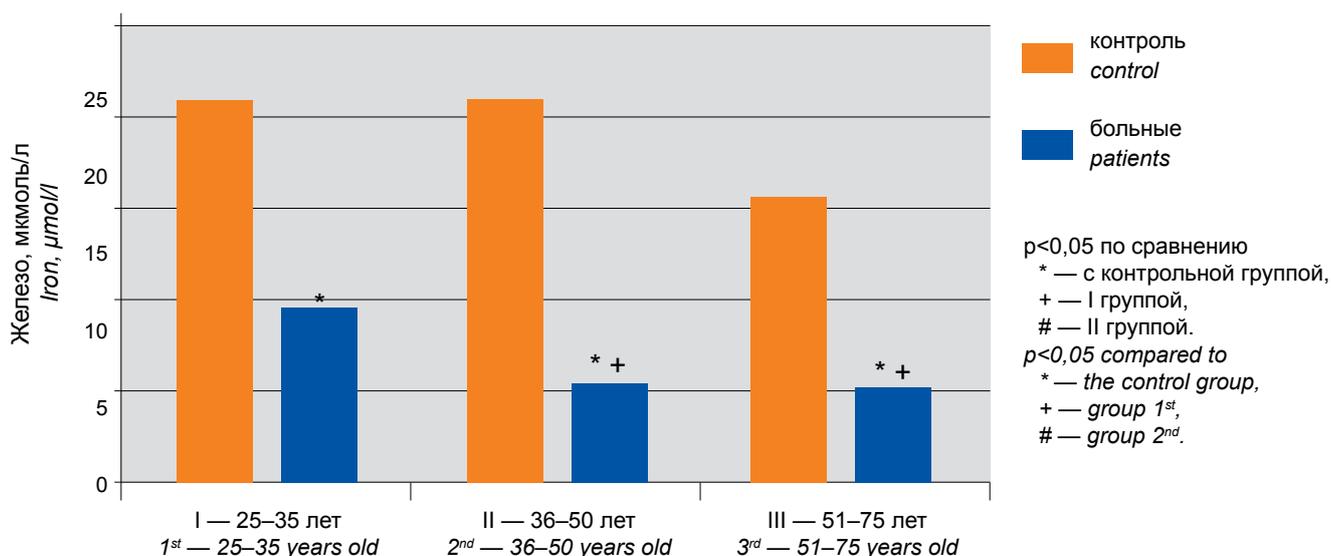


Рисунок 2. Содержание железа в сыворотке крови больных COVID-19 различных возрастных групп  
 Figure 2. The content of iron in the blood serum of patients with COVID-19 of different age groups

Сравнительный анализ содержания СРБ и железа в крови больных разного возраста выявил, что статистически значимые различия имеют место только между I группой и каждой из других групп, в то время как между II и III группой различия несущественны.

### Обсуждение

Исследование стандартных биохимических параметров крови, характеризующих состояние различных органов и систем организма, свидетельствует о том, что коронавирусная инфекция, вызванная Sars-Cov-2, приводит к развитию целого ряда структурно-функциональных нарушений. При этом наблюдается следующая закономерность: чем старше возраст больных, тем более выражены патологические эффекты вирусной экспансии.

Анализ конечных продуктов азотистого метаболизма показал повышение содержания креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови больных COVID-19. Это может указывать на нарушение клиренса данных низкомолекулярных веществ почками, вызванными структурно-функциональными изменениями нефронов. Известно, что одним из важнейших органов-мишеней COVID-19 могут быть почки, что, вероятно, связано с широким представителем ACE-2 в организме человека, который является точкой входа SARS-CoV-2. В почках ACE-2 присутствует в подоцитах, мезангиальных клетках, париетальном эпителии капсулы Боумена, нефроцитах проксимальных канальцев и клетках собирательных трубочек [6].

Исследование показало, что у всех групп больных коронавирусом инфекцией происходит в разной степени выраженное повышение уровней активности ферментов АСТ и АЛТ. Оба фермента распространены во всех тканях. Поскольку наибольшая концентрация АЛТ отмечается в печени, то данный фермент является специфическим маркером заболеваний этого органа. АСТ содержится в тканях сердца, печени, почек, нервной ткани,

скелетной мускулатуры и других органов. Повышение её активности в сыворотке крови может быть связано с выходом фермента при цитолизе клеток миокарда, печени и др. Поскольку активности и АСТ и АЛТ у больных Covid-19 увеличиваются в равной степени, то это указывает на некроз гепатоцитов.

Можно предположить разные механизмы повреждения печени: в результате прямого цитопатического действия вируса, токсических эффектов комплексной терапии COVID-19-инфекции. Важное воздействие на тяжесть течения заболевания оказывают также хронические гепатиты разной этиологии, жировой гепатоз, токсическое и аутоиммунное повреждение, а также цирроз печени. В печени также выявляются признаки, характерные для вирусного поражения (апоптоз и регенерацию гепатоцитов) и дистрофию (жировую и баллонную) гепатоцитов [7]. Причём, чем более тяжёлое течение заболевания было отмечено, тем чаще выявлялись признаки поражения печени.

Повышение активности АСТ может быть также и маркером повреждения кардиомиоцитов. По данным общемировой статистики, у 19 % пациентов, госпитализируемых с COVID-19, наблюдаются признаки поражения сердца (боли в грудной клетке, гипотензия, аритмия, признаки сердечной недостаточности), также отмечаются случаи брадиаритмии, острого коронарного синдрома [8].

Более высокая активность амилазы в сыворотке крови больных COVID-19 может быть обусловлена нарушениями проницаемости клеток поджелудочной железы. Известно, что ACE-2 усиленно экспрессируется в поджелудочной железе, причем уровень мРНК в поджелудочной железе выше, чем в лёгких. Экспрессия ACE2 наблюдается как в клетках экзокринной части поджелудочной железы, так и эндокринных клетках островков [9]. Повреждение экзокринной части поджелудочной железы проявляется повышением уровня сывороточной амилазы и/или

липазы у 1–2 и 17 % больных с нетяжёлым и тяжёлым течением соответственно. Хотя любое серьёзное заболевание может быть ассоциировано с гипергликемией, связанной со стрессом. Yang J. K. и соавт. ранее описали, что пациенты с SARS (вызванным SARS-CoV, «двойродным братом» SARS-CoV-2), которые никогда не получали глюкокортикоиды, имели значительно более высокий уровень глюкозы в плазме крови натошак по сравнению с пациентами с пневмонией без SARS. В другом исследовании в качестве вероятного механизма развития «острого диабета» у пациентов с SARS было предложено опосредованное SARS-CoV повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [10].

В соответствии с результатами нашего исследования в крови больных коронавирусной инфекцией существенно повышается содержание СРБ и снижается уровень железа. СРБ — острофазный белок, уровни которого в крови резко повышаются при острых респираторных заболеваниях и используются для их диагностики. Мониторинг маркеров воспаления, в том числе СРБ, в рамках биохимического анализа крови при COVID-19 включён в национальные рекомендации многих стран, в том числе в России. При этом, по данным ресурса UpToDate, концентрация СРБ, ассоциированная с тяжёлым течением COVID-19, превышает 100 мг/л [11]. Таким образом, больные старшей возрастной группы, содержание СРБ в крови которых является критическим, являются наиболее подверженной рискам тяжёлого течения COVID-19.

Исследование указывает на значительное снижение уровня железа в сыворотке крови, особенно у больных

старшей возрастной группы. Предполагается, что снижение уровня железа происходит за счёт поглощения и депонирования его активированными гистиоцитами (макрофагами). Железо накапливается в макрофагах в виде ферритина, перенос которого от ферритина к трансферину нарушается, в результате концентрация ферритина в крови увеличивается в 3 и более раз, что мы и наблюдаем у пациентов больных COVID-19 [3].

### Выводы

Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV2, приводит к существенным изменениям ряда стандартных биохимических параметров крови (креатинина, мочевой кислоты, АСТ, АЛТ,  $\alpha$ -амилазы) даже у людей молодого возраста (25–35 лет). С повышением возраста больных отклонения многих биохимических показателей от соответствующих каждой группе контрольных уровней становятся более выраженными и достигают значений, существенно отклоняющихся от референсных. При этом сравнительные межгрупповые исследования показали, что обнаруженные различия между многими биохимическими показателями больных II (36–50 лет) и III (51–75 лет) возрастной групп не являются статистически достоверными. Таким образом, статистический анализ лабораторных параметров крови больных из различных возрастных групп показал, что возраст является значимым предиктором тяжёлого течения COVID-19, но не абсолютным, поскольку риски неблагоприятного развития заболевания могут затрагивать людей разного возраста.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215-220. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
- Perrella A, Trama U, Bernardi FF, Russo G, Monastera L, et al. Editorial - COVID-19, more than a viral pneumonia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(9):5183-5185. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202005\\_21216](https://doi.org/10.26355/eurrev_202005_21216)
- Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Паршин Е.В., Гинзбург А.М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(4):20-28. Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Gavrilova E.G., Parshin E.V., Ginzburg A.M. The Role of Ferritin in Assessing COVID-19 Severity. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2021;18(4):20-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28>
- Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, et al. Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: Implications for Disease Pathogenesis and Transmissibility. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2428-2446. doi: 10.1093/cid/ciaa325
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831-840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286
- Aragão DS, Cunha TS, Arita DY, Andrade MC, Fernandes AB, et al. Purification and characterization of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) from murine model of mesangial cell in culture. *Int J Biol Macromol*. 2011;49(1):79-84. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2011.03.018
- Zheng KI, Gao F, Wang XB, Sun QF, Pan KH, et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;108:154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;142(1):68-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
- Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2128-2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040
- Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23(6):623-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x
- Андреева Е.А. С-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19. *РМЖ*. 2021;6:14-17. Andreeva E.A. C-reactive protein in the assessment of patients with respiratory symptoms before and during the COVID-19 pandemic. *RMJ*. 2021;6:14-17. (in Russ.). eLIBRARY ID: 46433896

#### Информация об авторах

**Алимурзаева Марьям Мурадовна**, магистр 2-го года обучения Дагестанского государственного университета, фельдшер-лаборант Медико-санитарная часть МВД по Республике Дагестан, Махачкала, Россия; alimurzaeva95@mail.ru.

**Изудинова Сагibat Магомедовна**, врач-лаборант, Медико-санитарная часть МВД по Республике Дагестан, Махачкала, Россия; izudinovas@gmail.com.

**Джафарова Альбина Мехьядиновна**, доцент кафедры биохимии и биофизики Дагестанского государственного университета, врач-лаборант, Медико-санитарная часть МВД по Республике Дагестан, Махачкала, Россия; albina19764@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7744-859X>

**Халилов Рустам Абдуразакович**, заведующий кафедрой биохимии и биофизики Дагестанского государственного университета, Махачкала, Россия; dagbiofak@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9369-1645>

#### Вклад авторов

Алимурзаева Марьям Мурадovна — получение и анализ данных;

Изудинова Сагibat Магомедовна — обзор публикаций по теме статьи;

Джафарова Альбина Мехьядиновна — интерпретация данных, написание текста рукописи;

Халилов Рустам Абдуразакович — разработка дизайна исследования, окончательное утверждение версии для публикации.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Maryam M. Alimurzaeva**, master of the 2nd year of study of the Dagestan State University, medical assistant-laboratory assistant of the Medical and Sanitary Department of the Ministry of Internal Affairs for the Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia; alimurzaeva95@mail.ru.

**Sagibat M. Izudinova**, laboratory assistant of Medical and sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs for the Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia; izudinovas@gmail.com.

**Albina M. Dzhafarova**, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Biophysics of the Dagestan State University, laboratory assistant at the Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs for the Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia; albina19764@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7744-859X>

**Rustam A. Khalilov**, Head of the Department of Biochemistry and Biophysics, Dagestan State University, Makhachkala, Russia. E-mail: dagbiofak@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9369-1645>

#### Authors' contribution

Alimurzaeva Maryam Muradovna — data acquisition and analysis;

Izudinova Sagibat Magomedovna — review of publications on the topic of the article;

Dzhafarova Albina Mekhyadinovna — interpretation of data, writing the text of the manuscript;

Khalilov Rustam Abdurazakovich — study design development, final approval of the version for publication.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 16.02.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 28.03.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 11.04.2023

Обзор  
УДК 616.714.1-006-031.61  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-97-105>

## Хроническая травматическая энцефалопатия у спортсменов

Ю.Г. Яковленко<sup>1</sup>, В.Л. Фомин<sup>2</sup>, Н.В. Чертов<sup>2</sup>, О.В. Чертов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

**Автор, ответственный за переписку:** Юрий Георгиевич Яковленко, [yuyakovlenko@gmail.com](mailto:yuyakovlenko@gmail.com)

**Аннотация.** Проблема хронической травматической энцефалопатии является крайне актуальной как с медицинской, так и со спортивной точек зрения. К сожалению, в отечественной литературе на сегодняшний день данный вопрос обсуждается недостаточно. Последствия повторяющихся лёгких черепно-мозговых травм в спорте играют важную социальную роль, что определяет актуальность изучения проблемы и необходимость разработки методов её решения. В данной статье представлен краткий обзор литературы о хронических последствиях повторяющихся лёгких черепно-мозговых травм у спортсменов преимущественно контактных видов спорта. Приведены статистические данные распространённости хронической травматической энцефалопатии в профессиональных и непрофессиональных спортивных ассоциациях. Обсуждается вопрос об условиях развития и механизмах патогенеза изучаемой патологии. Описаны изменения вещества головного мозга на микроструктурном уровне, патологические биохимические реакции и факторы генетической предрасположенности. Указаны современные критерии клинической диагностики травматической энцефалопатии, а также критерии дифференциальной диагностики с другими нейродегенеративными заболеваниями. Кратко представлены основные патогенетические механизмы развития клинически сходных, но исключительно генетически обусловленных нейродегенераций. Приведены адаптированная классификация сотрясения головного мозга у спортсменов и критерии возвращения к спортивным мероприятиям после лёгкой черепно-мозговой травмы. Отдельное внимание уделяется рентгенологической диагностике травматической энцефалопатии, основанной на современных методах нейровизуализации, таких как магнитно-резонансная волуметрия и позитронно-эмиссионная томография. В завершении статьи приводятся данные о перспективных направлениях разработки методов лечения изучаемого заболевания.

**Ключевые слова:** хроническая травматическая энцефалопатия, лёгкая черепно-мозговая травма, нейродегенеративные заболевания, спортсмены.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Яковленко Ю.Г., Фомин В.Л., Чертов Н.В., Чертов О.В. Хроническая травматическая энцефалопатия у спортсменов. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(2):97-105. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-97-105

## Chronic traumatic encephalopathy in athletes

Y.G. Yakovlenko<sup>1</sup>, V.L. Fomin<sup>2</sup>, N.V. Chertov<sup>2</sup>, O.V. Chertov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

**Corresponding author:** Yury G. Yakovlenko, [yuyakovlenko@gmail.com](mailto:yuyakovlenko@gmail.com)

**Abstract.** The problem of chronic traumatic encephalopathy is extremely relevant from both medical and sports points of view. Unfortunately, in the domestic literature to date, this issue is not discussed enough. The consequences of repetitive mild traumatic brain injury in sports play an important social role, which determines the relevance of studying the problem and the need to develop methods for solving it. This article provides a brief review of the literature on the chronic consequences of repetitive mild traumatic brain injury in athletes predominantly in contact sports. Statistical data on the prevalence of chronic traumatic encephalopathy in professional and non-professional sports associations are given. The issue of development conditions and mechanisms of pathogenesis of the studied pathology is discussed. Changes in the substance of the brain at the microstructural level, pathological biochemical reactions and factors of genetic predisposition are described. Modern criteria for the clinical diagnosis of traumatic encephalopathy, as well as criteria for differential diagnosis with other neurodegenerative diseases, are indicated. The main pathogenetic mechanisms of the development of clinically similar, but exclusively genetically determined neurodegenerations are briefly presented. An adapted classification of concussion in athletes and criteria for returning to sports activities after a mild traumatic brain injury are given. Special attention is paid to the radiological diagnosis of traumatic encephalopathy, based on modern methods of neuroimaging, such as magnetic resonance volumetry and positron emission tomography. At the end of the article, data are presented on promising directions for the development of methods for treating the disease under study.

**Keywords:** chronic traumatic encephalopathy, mild traumatic brain injury, neurodegenerative diseases, athletes.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Yakovlenko Y.G., Fomin V.L., Chertov N.V., Chertov O.V. Chronic traumatic encephalopathy in athletes. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):97-105. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-97-105

### Введение

Хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, возникающим при повторяющихся травмах головного мозга лёгкой степени. Большинство случаев с данной патологией регистрируется у спортсменов контактных (ударных) видов спорта, таких как американский футбол, бокс, хоккей и регби, где чаще возникают лёгкие черепно-мозговые травмы [1,2]. Проблема повреждений центральной нервной системы в спорте обсуждается в течение нескольких десятилетий, однако ХТЭ изучается сравнительно недавно, что обусловлено постепенным накоплением данных и ростом распространённости заболевания [3].

На сегодняшний день известно, что неврологические симптомы ХТЭ во многом сходны с симптомами некоторых нейродегенеративных заболеваний [2]. Это ставит перед медицинским и спортивным сообществами ряд вопросов, связанных с дифференциальной диагностикой генетически детерминированных и травматических дегенераций, а также их комбинаций и взаимного влияния. Не менее важными являются вопросы о зависимости степени тяжести ХТЭ у спортсменов от генетических факторов, в том числе от факторов предрасположенности к первично дегенеративным заболеваниям.

При анализе научной литературы по изучаемой теме в базе PUBMED по запросу «хроническая травматическая энцефалопатия» в 2022 г. найдены 1141 публикация, а на 2013 г. их количество составляло 147. При запросе по теме «хроническая травматическая энцефалопатия в спорте» найдены 504 и 69 публикаций соответственно. Эти данные демонстрируют значительно возросший интерес к проблеме в последнее десятилетие.

### Эпидемиология

Ежегодно легкую травму головного мозга получает приблизительно от 1,6 до 3,8 миллионов спортсменов, а среди всех черепно-мозговых травм частота спортивных составляет около 20%, причём половина из них приходится на детский и подростковый возраст [4,5,6].

По данным ряда исследований, частота спортивной черепно-мозговой травмы составляет от 3,5 в Италии (Servadei et al., 2002) до 31,5 — в США (Selassie et al., 2013) на 100000 населения, однако в исследованиях учитывались только обратившиеся за помощью в медицинские учреждения спортсмены. Согласно опубликованным результатам исследования Theadom et al. (2014), в Новой Зеландии частота травмы головного мозга в спортивных мероприятиях составила 170 на 100000 населения, что связано с включением в анализируемую группу обратившихся и не обратившихся в медицинские учреждения спортсменов [6,7,8,9].

Broglio et al. (2013) в своем исследовании показали, что в течение одной игры в футбол американские школьники получают удары в голову, превышающие ускорение в 14 G, около 24 раз [10].

### Теории патогенеза

У некоторых людей, которые страдают от частых повторяющихся лёгких черепно-мозговых травм, не развиваются симптомы ХТЭ, в то время как у других наблюдается раннее начало и быстрое прогрессирование заболевания [1]. Данный факт является основанием для изучения физиологических аспектов индивидуальной реакции организма на хронические повреждения.

При аутопсиях 202 умерших бывших футболистов в США Mez et al. (2017) продемонстрировали наличие нарушений обмена тау-белка в центральной нервной системе у 87%, включая 99% бывших игроков Национальной футбольной лиги США (НФЛ). Выраженность болезни коррелировала с уровнем игры: у спортсменов из университетов выявлены умеренные изменения, а у игроков НФЛ — наиболее тяжёлые формы поражения головного мозга [11].

В ретроспективном когортном исследовании 3493 игроков НФЛ Lehman et al. (2012) пришли к выводу, что риск смертности от травматической нейродегенерации в 3 раза выше, чем у населения США в целом, и в 4 раза выше, чем у больных с боковым амиотрофическим склерозом и болезнью Альцгеймера [12]. Другие авторы сообщают, что у бывших игроков НФЛ старше 50 лет в 5 раз чаще диагностируется деменция, чем в общей популяции [13].

По данным Casson I.R. et al. (2010), исследовавших клинические данные игроков НФЛ США за два временных периода, в 2002–2007 гг. зафиксировано 0,38 сотрясений мозга на одну игру, что на 7,6% меньше, чем в 1996–2001 гг., где аналогичный показатель составил 0,42. Наиболее частыми симптомами сотрясения головного мозга (СГМ) являлись головная боль и головокружение, а также кратковременные расстройства памяти. Большинство игроков с сотрясением мозга (83,5%) вернулись в игру менее чем за 7 дней, а количество игроков с потерей сознания в периоде 2002–2007 гг. снизилось до 57,4%. Количество игроков, вернувшихся к игре менее чем за 7 дней, в 2002–2007 гг. было на 8% меньше, чем в 1996–2001 гг., и на 25% меньше среди потерявших сознание при СГМ [14].

В настоящий момент самым достоверным методом диагностики хронической травматической энцефалопатии является патологоанатомическое исследование, а поиск критериев прижизненной диагностики данной патологии является одной из основных проблем спортивной неврологии. Основными микроструктурными находками при ХТЭ являются нейрофибрилярные клубки, протеин TDP43, признаки активации микроглии и астроцитов [15].

В ряду этих маркеров отдельного внимания заслуживает механизм повреждения тау-протеина, так как нарушение обмена именно этого белка связывает ХТЭ с первичными нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция) [1,2].

В физиологических условиях тау-белок связывается с белком-тубулином, стабилизируя фибриллы микротрубочек в нейронах и способствуя развитию аксонов. При травмах головного мозга происходит диссоциация

тубулина и тау-протеина с гиперфосфорилированием последнего. Фосфорилированный тау-протеин связывается с другими нормальными формами данного белка, что приводит к их агрегации. Гиперфосфорилированный белок больше не способен связываться с тубулином и перемещается от аксона к телу нейрона, а потеря свойства растворимости приводит к нарушению выведения его из нервной клетки. В результате образуются олигомеры тау-протеина [16,17,18]. Так как при травме мозга количество киназ преобладает над количеством фосфатаз, процессы дефосфорилирования замедляются и в конечном итоге олигомеры переходят в нейрофибриллярные клубки, приводящие к дегенерации аксонов и к гибели нервных клеток [15].

#### Сотрясение головного мозга

Это сложный патофизиологический процесс, возникающий вследствие травмы, в ходе которого нарушается функциональный статус головного мозга без морфологических изменений при стандартных методах нейровизуализации. Согласно современным критериям диагностики, потеря сознания не является обязательным атрибутом СГМ. Симптомы развиваются быстро, сохраняются недолго и регрессируют спонтанно. Обычно СГМ проявляются нарушением координации движений, памяти, внимания, реже — нарушениями произвольных движений. Изменения носят исключительно функциональный и обратимый характер [19].

Определенный интерес представляют генетические факторы, моделирующие клиническое течение СГМ, изучается роль апополипротеина Е4, промотора АРО Е G-219 и экзона, кодирующего синтез тау-протеина, однако каких-либо явных закономерностей до настоящего момента не выявлено [20, 21].

В основе развития симптомокомплекса сотрясения головного мозга лежат патофизиологические реакции, развивающиеся на микроструктурном уровне. При травматическом воздействии возникает патологический ионный обмен, в клетку устремляются ионы натрия и кальция, а из клетки выходят ионы калия, происходит высвобождение глутамата из разрушающихся клеточных мембран. В ответ на эти изменения открываются вольтаж-зависимые ионные каналы, в результате чего активность коры головного мозга снижается, обуславливая развитие острых симптомов СГМ. Затем происходит активация АТФ-зависимых ионных насосов, необходимых для восстановления ионного гомеостаза. В результате энергетические запасы нейронов истощаются, повышается концентрация АДФ. Энергетический кризис может сохраняться в течение 7–10 дней, при этом нарушаются показатели перфузии головного мозга, возникает нарушение цитоскелета, изменяются механизмы нейротрансмиссии, приводящие к изменению функции аксонов. В этом периоде мозг уязвим к повторным травмам, нарушаются поведенческие реакции, снижается способность к обучению [22].

В литературе по спортивной медицине наибольшее распространение получили три классификации тяжести сотрясения головного мозга — Канту (Cantu R.S., 1986), Американской академии неврологии (American academy of neurology, 1997), Колорадская система (Colorado

Medical Society, 1990), — предполагающие разделение тяжести травмы на три степени [23, 24,25,26].

Чаще всего у спортсменов встречается легкое сотрясение мозга (степень 1). В рекомендациях Колорадо сотрясение 1 степени определяется как отсутствие потери сознания, а главным признаком являются кратковременные спутанность и дезориентация. По определению Канту легкое СГМ — это сотрясение без потери сознания, сопровождающее дезориентацией или коротким (менее 30 минут) периодом амнезии. Согласно классификации американской академии неврологии, при СГМ 1 степени утраты сознания не наступает, а нарушение когнитивных функций разрешается менее чем за 15 минут. Этот тип сотрясения нередко встречается в футбольных матчах, примерно у одного игрока в каждой игре. Диагноз можно поставить лишь при тщательном осмотре.

Если после травмы головы возникает значительная дезориентация, спутанность сознания, нарушение памяти, головокружение, головная боль, а также сохранение неврологических симптомов более 15 минут, то степень СГМ не может квалифицироваться как лёгкая. Необходимо также помнить, что потеря сознания может не отражать тяжесть СГМ. Ommaya A.K. et Gennarelli T.A. (1974) в своей публикации выдвинули предположение, что отсутствие потери сознания в сочетании с грубыми мнестическими расстройствами объясняется раздражением подкорковых и корковых структур без значимого воздействия на активирующую ретикулярную формацию ствола головного мозга [27, 28].

Сотрясение мозга средней или 2 степени, согласно Колорадской классификации, проявляется развитием амнезии на начальном этапе или в течение периода наблюдения и отсутствием нарушений сознания. Канту определяет сотрясение мозга средней степени как потерю сознания, длящуюся менее 5 минут или посттравматическую амнезию продолжительностью более 30 минут, но менее 24 часов. По классификации Американской академии неврологии, при средней степени СГМ утрата сознания не является обязательным критерием, а главным признаком считаются только изменения психического статуса, длящиеся более 15 минут.

Тяжелое сотрясение мозга или сотрясение 3 степени по классификации Колорадо и Американской академии неврологии проявляется потерей сознания. Канту тяжёлым СГМ называет травму, при которой возникает утрата сознания более чем на 5 минут или посттравматическая амнезия более суток. Спортсмену может потребоваться экстренная транспортировка в ближайшее больничное учреждение с последующим выполнением компьютерной томографии и консультацией нейрохирургом. У пациента, находящегося без сознания, следует учитывать возможность сопутствующего повреждения шейного отдела позвоночника, а транспортировку выполнять с иммобилизацией шейного отдела позвоночника и профилактикой аспирационных дыхательных нарушений [27].

Исследование неврологического статуса спортсмена с потенциальной травмой головного мозга преследует три цели: оценку факта травмы головы, необходимости транспортировки в медицинское учреждение для дальнейшего обследования и возможности возвращения к спортивным мероприятиям. Очевидно, что обнаружение

потенциально опасной для жизни или неврологически значимой травмы имеет первостепенное значение. Из-за угрозы развития посткоммоционного синдрома спортсменов с лёгкими травмами головы следует наблюдать и возвращать в игру только тогда, когда полностью отсутствуют неврологические симптомы.

Любой спортсмен, получивший удар по голове или травму по типу ускорения-замедления, должен быть тщательно обследован. Производится оценка уровня сознания, координаторной функции, ориентации и потенциальной амнезии. За игроками с сотрясением мозга 1 степени обычно следует наблюдать от 20 до 30 минут. Если симптомы полностью регрессировали, спортсмену можно разрешить вернуться к игре. Любые стойкие симптомы, такие как головная боль, головокружение или спутанность сознания, требуют исключения из соревнований и осмотра врачом. Спортсмен с сотрясением мозга 2 степени должен быть отстранен от игры с последующим осмотром врачом. При сотрясении мозга 3 степени уровень сознания или ориентация могут значительно или на длительное время изменяться, возникают другие неврологические нарушения. В таком случае необходима транспортировка в лечебное учреждение для экстренного обследования [27].

#### **Возвращение к спортивным мероприятиям при СГМ**

Единых универсальных критериев возврата к спортивным мероприятиям после перенесённого СГМ не существует. Рекомендуется не возобновлять участие в спортивных играх в день получения сотрясения мозга. При наличии спонтанных и индуцированных провокационными пробами клинических симптомов спортсмен однозначно снимается с соревнований. Адаптация к тренировкам повышается в течение 24 часов после СГМ от лёгкой аэробной нагрузки до полноконтактной тренировки. При наличии посткоммоционных симптомов выжидается время, необходимое для их регресса, а затем производится постепенная 24-часовая спортивная адаптация. При появлении новых симптомов следует обратиться за консультацией к врачу.

Существует эмпирическая пятиступенчатая система возвращения спортсмена к спортивным мероприятиям после получения СГМ. Первый шаг включает легкую анаэробную активность, повышающую частоту сердечных сокращений и длящуюся в течение 5–10 минут. На следующем этапе физическая активность должна быть умеренной, допускаются движения туловищем или головой, при этом можно включать силовые тренировки. Третий шаг подразумевает более тяжёлую, но бесконтактную физическую деятельность, такую как бег, велотренажер и силовые тренировки. На четвертом этапе можно приступить к контролируемой контактной тренировке. Заключительный этап включает стандартные полноконтактные состязания [19].

#### **Типы травматической энцефалопатии**

В настоящее время выделяют два типа неврологических нарушений при ХТЭ: дебют в молодом возрасте с наличием поведенческих и психических нарушений и позднее начало симптомов, основную часть которых составляют когнитивный и моторный типы дефицита [29].

Описаны дифференциально-диагностические критерии первично психических болезней и психоорганических синдромов. Для психических заболеваний характерна депрессия, кратковременные приступы мании, психозы с иллюзиями и галлюцинациями, невыраженный когнитивный дефицит, скудная неврологическая симптоматика. При вторично-органических нарушениях чаще встречаются апатия без признаков депрессии, импульсивность без мании, агрессия без признаков психоза, дезадаптация поведения без дезорганизации мышления, когнитивный дефицит и наличие других очаговых неврологических симптомов [30].

#### **ХТЭ и другие дегенерации**

Фенотипически ХТЭ схожа с некоторыми генетически обусловленными первичными дегенерациями, посткоммоционным синдромом, а также с так называемой сосудистой деменцией. Однако в патогенетическом аспекте перечисленные состояния имеют ряд различий. Характерными признаками ХТЭ являются дебют через 8–10 лет после начала хронической травматизации, медленная прогрессия, определённые паттерны нейровизуализации (фенестрация прозрачной перегородки, расширение боковых и третьего желудочков, атрофия вещества лобных и височных долей, сосцевидных тел, истончение дна третьего желудочка и мозолистого тела). Нейрофибрилярные клубки концентрируются в поверхностной коре (второй и третий слой), в проекции борозд, фокально или диффузно, преимущественно в лобной и височной областях. Клетками-мишенями являются нейроны и астроциты. При микроструктурном анализе определяются олигомеры тау-белка, состоящие из 3–4 мономеров. В области коры лобной и височной долей, базальных ганглиев, промежуточного мозга и ствола мозга можно обнаружить отложение белка TDP-43. Клинически данное состояние характеризуется головной болью, когнитивными, моторными и паркинсоническими симптомами, а также изменениями настроения, поведения и псевдобульбарными знаками.

Ближайшим фенотипически схожим с ХТЭ заболеванием является болезнь Альцгеймера. Патология является генетически детерминированной. В основе патогенеза лежат дистрофические изменения медиальных отделов височных долей, а также диффузная кортикальная атрофия. На микроструктурном уровне определяется хаотичное отложение нейрофибрилярных клубочков тау-протеина в 3 и 4 слоях коры гиппокампов, в меньшей степени — лимбических и конвекситальных кортикальных структур. Клетками-мишенями при данном заболевании являются нейроны. Также можно увидеть внеклеточное отложение патологического белка амилоида-бета (A $\beta$ ), пучки аксонов и нейрофиламентов. Как и при ХТЭ, тау-белковые комплексы представлены олигомерами из 3–4 мономеров. Отложение белка TDP-43 может происходить в области гиппокампов. Клинически заболевание представлено нарушениями памяти, других когнитивных функций, а также изменениями поведения.

Посткоммоционный синдром развивается остро после перенесённого сотрясения мозга и может быть представлен в персистирующей форме, но не прогрессирующей. Данное состояние характеризуется головной болью, нарушением памяти, концентрации внимания,

изменениями личности и депрессией. При стандартной магнитно-резонансной томографии (МРТ) патологических изменений, как правило, не выявляется. При диффузионно-тензорной МРТ определяются очаги микрогеморрагий (диффузное повреждение аксонов).

Лобно-височная деменция характеризуется быстрой прогрессией и отсутствием какой-либо связи с травмой головного мозга. Заболевание характеризуется когнитивными и поведенческими изменениями. Макроскопически выявляется атрофия коры лобных и височных долей головного мозга. Клетками-мишенями являются нейроны. Аналогично с ХТЭ и болезнью Альцгеймера, при лобно-височной деменции на микроструктурном уровне в коре головного мозга можно обнаружить олигомеры тау-белка и TDP-43.

Болезнь Паркинсона — постепенно прогрессирующее заболевание, не связанное с травмой центральной нервной системы. В основе патогенеза заболевания лежит атрофия нейронов черной субстанции, отложение телец Леви и альфа-синуклеина в стволе головного мозга, лимбической системе и коре. Могут возникать биохимические изменения, характерные для других видов дегенераций, таких как болезнь Альцгеймера (наличие олигомеров тау-белка). Симптомы болезни Паркинсона представлены гипокинезией, гипомимией, повышением мышечного тонуса, тремором и немоторными (когнитивными, вегетативными) знаками.

При психиатрических заболеваниях макроструктурная анатомия головного мозга не изменена, специфических нарушений белкового обмена не описано. В основе патофизиологии лежат нарушения медиаторного обмена. Главными клиническими паттернами психиатрических заболеваний являются расстройства поведения и биполярные состояния.

Сосудистая деменция характеризуется постепенным нарастанием симптомов. При острых нарушениях мозгового кровообращения возникает очаговый неврологический дефицит. Нередко встречаются множественные небольшие (лакунарные) зоны инфарктов. Накопления патологических белковых комплексов не происходит.

Таким образом, ряд генетически обусловленных дегенеративных заболеваний головного мозга может быть синдромологически (а некоторые из них и патофизиологически, например отложение патологических тау-белковых комплексов) схожим с хронической травматической энцефалопатией, что является подтверждающим фактом наличия дегенеративных хронических изменений в веществе мозга при множественных повторяющихся травмах головы [1].

#### Клиническая диагностика

Алгоритм постановки диагноза ХТЭ складывается из анамнестических, клинических данных, симптомов, выявленных при неврологическом тестировании, а также результатов нейровизуализации. Существует пять главных признаков для постановки диагноза:

I. Анамнестические данные (множественные удары по голове или травмы туловища со вторичным трансмиссивным сотрясением головы):

1) Лёгкая черепно-мозговая травма или сотрясение мозга, определяемые в соответствии с заключением конференции по спортивной травме в Цюрихе (2012),

согласно которому СГМ у спортсменов является комплексным патофизиологическим процессом, поражающим головной мозг и вызванным биомеханическими силами. При этом причиной может быть либо прямой удар в область головы, лица и шеи, либо удар в область туловища с «импульсивной» передачей ударной волны в голову. Симптомы развиваются остро и в значительной степени отражают функциональные, а не органические нарушения. Количество перенесённых СГМ в анамнезе должно быть не менее четырёх [21].

2) Умеренная/тяжёлая ЧМТ, которая характеризуется потерей сознания не менее чем на 30 минут, посттравматической спутанностью и дезориентацией более 24 часов, посттравматической амнезией более 24 часов, 13 и менее баллами по шкале комы Глазго. Количество перенесённых среднетяжёлых или тяжёлых травм в анамнезе должно быть не менее двух.

3) «Субкоммоционные» травмы, которые определяются как приложение травматической к голове или туловищу силы, не достаточной для развития клинической симптоматики.

II. Отсутствие других неврологических расстройств (в том числе остаточных симптомов после одиночной черепно-мозговой травмы или стойкого посткоммоционного синдрома), однако могут быть и другие нейродегенеративные заболевания или их сочетание.

III. Клинические признаки должны существовать как минимум в течение 12 месяцев. При улучшении на фоне неврологического лечения специалист должен иметь в виду, что без проводимого лечения симптоматика могла бы прогрессировать или сохраняться без изменений.

IV. Не менее одного из основных клинических критериев (см. ниже).

V. Не менее двух дополнительных клинических критериев (см. ниже).

Все основные клинические критерии сводятся к нарушениям высшей нервной деятельности. Данную группу симптомов можно разделить на три подгруппы: когнитивные, поведенческие и эмоционально-волевые (расстройства настроения, депрессия).

Дополнительные клинические критерии включают в себя импульсивное поведение, тревожное расстройство, снижение мотивации и эмоционально-волевых качеств, паранойальный синдром, суицидальные мысли, хроническую головную боль (с частотой приступов как минимум один раз в месяц в течение не менее полугода), моторные симптомы (дизартрия, дисграфия, брадикинезия), а также прогрессирование симптоматики как минимум в течение одного года [31].

Симптомы ХТЭ могут дебютировать и в период активного травматического повреждения, как в случаях продолжающегося участия в спортивных мероприятиях. Иногда трудно дифференцировать клиническую картину длительного или стойкого посткоммоционного синдрома от травматической энцефалопатии, при этом регресс посткоммоционного синдрома может накладываться на дебют ХТЭ.

Выделяют несколько подтипов ХТЭ в зависимости от характера наиболее выраженных симптомов:

1) поведенческий/настроенческий вариант без когнитивной симптоматики;

- 2) когнитивный вариант без поведенческих и настроенческих нарушений;
- 3) сочетанный вариант включает в себя оба предыдущих;
- 4) деменционный вариант (клиническая картина неотличима от деменции, вызванной болезнью Альцгеймера или другим нейродегенеративным заболеванием).

В литературе описан ряд *биомаркеров*, значительно облегчающих постановку диагноза при ХТЭ, к ним относятся следующие:

- 1) полость или фенестрация в прозрачной перегородке головного мозга по данным нейровизуализации;
- 2) нормальный уровень Аβ в спинномозговой жидкости;
- 3) повышенное соотношение фосфорилированного тау-белка к нефосфорилированному в спинномозговой жидкости, а также повышение соотношения фосфорилированного тау-белка к общему количеству тау-белка;
- 4) отсутствие явных признаков накопления Аβ при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ);
- 5) обнаружение характерных зон отложения тау-белка;
- 6) корковая гипотрофия, выявленная по данным МРТ или спиральной компьютерной томографии, включая генерализованную атрофию серого вещества головного мозга, не характерную для возраста.

При соответствии клинической картины любого подтипа ХТЭ с прогрессирующим течением и несоответствии диагностическим критериям другого расстройства, но при наличии как минимум одного биомаркера диагноз считается вероятным. При соответствии клинической картины любого подтипа ХТЭ с прогрессирующим течением и отсутствии информации о биомаркерах или отрицательных результатах тестов на биомаркеры (за исключением выявления накопления тау-белка при ПЭТ) диагноз считается возможным. В случае отсутствия диагностических критериев ХТЭ и/или отсутствия признаков отложения тау-белка при ПЭТ диагноз считается сомнительным [31].

### Нейровизуализация

Несмотря на то, что диагноз ХТЭ однозначно можно поставить только посмертно, наличие маркеров нейровизуализации, которые идентифицируют основные патологические признаки заболевания, может улучшить диагностические возможности *in vivo*. МРТ и ПЭТ с фтордезоксиглюкозой 18 (ПЭТ-ФДГ) могут обнаруживать структурные и функциональные нейродегенеративные изменения, в то время как радиоактивные индикаторы, специфичные для тау-белка (18F-флортауципир) и Аβ (18F-флорбетапир), могут быть полезны в обнаружении молекулярной патологии ХТЭ и исключении таких видов деменции, как болезни Альцгеймера [32].

Little D.M. et al. (2014), Orrison W.W. et al. (2009), Gardner R.C. et al. (2016), Koerte I.K. et al. (2015) в своих исследованиях показали более высокую частоту и больший размер полости прозрачной перегородки, а также более выраженную атрофию коры мозга у пациентов с риском ХТЭ по сравнению с контрольной группой, состоящей из исследуемых пожилого возраста [33,34,35,36]. Gardner R.C. et al. (2015), Bang S.A. et al. (2016), Provenzano F.A. et al. (2010), Peskind E.R. et al. (2011) сообщают о гипометаболизме при ПЭТ-ФДГ у пациентов из группы риска по развитию ХТЭ [37,38,39,40]. Недавнее исследование

Stern A.R. et al. (2019), в котором сравниваются результаты ПЭТ-18F в отношении Аβ и тау-белка у 26 вышедших на пенсию профессиональных игроков в американский футбол с симптомами ХТЭ и результаты ПЭТ-18F у 31 участника контрольной группы, показало более высокий уровень содержания тау-белка в лобно-височных (билатерально) и теменных (слева) долях у исследуемых опытной группы [41]. Lesman-Segev O.H. et al. (2019) в своей публикации сообщают, что ПЭТ-18F может быть полезной для диагностики ХТЭ лишь на поздних стадиях заболевания, в отличие от болезни Альцгеймера [32].

Barrio G.R. et al. (2015) в своем исследовании сравнили данные ПЭТ-18F, полученные при обследовании бывших игроков в американский футбол с симптомами ХТЭ (14 человек) с данными от интактных исследуемых контрольной группы (28 человек) и от пациентов с болезнью Альцгеймера (24 человека). На основании данных ПЭТ-18F Barrio G.R. et al. (2015) определили 4 паттерна распределения отложений тау-белка при ХТЭ: Т1 — отложение белка в подкорковый и стволовой (средний мозг) зонах мозга с вовлечением структур медиальной височной доли; Т2 — отложение белка во всех подкорковых областях, в области медиальных отделов височной доли, а также в некоторых частях лобной коры; Т3 включает Т2 плюс вовлечение дополнительных областей коры (задняя часть поясной извилины, латеральные отделы височной и теменной долей); Т4 — обширные зоны отложения тау-белка в белом и сером веществе мозга [42].

Основной классификации ПЭТ-паттернов послужили результаты патоморфологического исследования, выполненного McKee A.C. et al. (2013). По итогам 85 аутопсий трупов людей, получавших в анамнезе повторяющиеся легкие черепно-мозговые травмы, признаки ХТЭ были выявлены в 68 случаях. При этом распространённость отложений тау-белка была разделена на 4 стадии. I–II стадии соответствуют легкой, а III–IV стадии — тяжелой степени ХТЭ. В более чем 80% проанализированных случаев также выявлено накопление белка TDP-43 [43].

Большое внимание уделяется применению магнитно-резонансной волюметрии для оценки степени атрофии вещества мозга. Meysami S. et al. (2019) проанализировали 40 случаев пациентов с повторяющимися травмами головного мозга в анамнезе в возрасте 67,7±14,5 лет. Результаты волюметрии сравнивали с референсными для данной возрастной категории. Наиболее выраженная гипотрофия вещества мозга выявлена вентральных отделах промежуточного мозга и скорлупе, в меньшей степени — в височных долях (гиппокамп) и стволе мозга. Корреляционный анализ между данными волюметрии и когнитивными симптомами показал значительную прямую связь [44].

Misquitta K. et al. (2018) провели волюметрию 53 вышедшим на пенсию игрокам Канадской футбольной лиги и 25 здоровым участникам контрольной группы соответствующего возраста и уровня образования. У бывших спортсменов со множественными сотрясениями мозга в анамнезе двухсторонняя гипотрофия гиппокампов была более значимой, чем в контрольной группе, что обуславливалось ухудшением вербальной памяти [45].

Весьма перспективными в изучении ХТЭ считаются диффузионно-тензорная МРТ, функциональная МРТ,

магнитно-резонансная спектроскопия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография [46].

### Профилактика и лечение

Основным путём профилактики ХТЭ является разработка мер, сокращающих частоту черепно-мозговой травмы у спортсменов.

Стандартизированных протоколов лечения больных с ХТЭ в настоящий момент не существует. Основными направлениями лечебной тактики являются те, которые вытекают из патогенеза заболевания. Многообещающими технологиями являются применение ингибиторов киназ, катализирующих фосфорилирование тау-белка, введение антител к фосфорилированным изоформам белка, а также разработка механизмов транспорта этих антител через гемато-энцефалический барьер [47].

Изучается роль веществ, влияющих на функцию митохондриальной энергетической цепи (пиримидин) [48]. Перспективной методикой является модуляция обмена арахидоновой кислоты, как одного из главных звеньев патогенеза развития ХТЭ [49, 50].

### Заключение

Хроническая травматическая энцефалопатия является исходом повторяющихся травм головного мозга, чаще встречающихся у представителей контактных видов спорта и представляет собой комплекс нейродегенеративных изменений с развитием когнитивных, эмоциональных, поведенческих и даже моторных нарушений.

Клиническая картина ХТЭ может включать симптомы, присущие и другим нейродегенеративным заболеваниям, что зачастую создаёт трудности дифференциальной диагностики. Выявленные рентгенологические паттерны не считаются абсолютно достоверными, о чём свидетельствуют множественные публикации по данной тематике. Методы профилактики спортивного травматизма постоянно совершенствуются, но частота лёгких травм головного мозга остается высокой. В отношении изучения методов лечения травматической энцефалопатии за последние годы сделаны значительные успехи, однако единого алгоритма еще разработано.

Несмотря на то, что данная проблема изучается уже не одно десятилетие, она остаётся крайне актуальной для спортивного и медицинского сообществ.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Safinia C, Bershada EM, Clark HB, SantaCruz K, Alakbarova N, et al. Chronic Traumatic Encephalopathy in Athletes Involved with High-impact Sports. *J Vasc Interv Neurol*. 2016;9(2):34-48. PMID: 27829969; PMCID: PMC5094259.
2. Tharmaratnam T, Iskandar MA, Tabobondung TC, Tobbia I, Gopee-Ramanan P, Tabobondung TA. Chronic Traumatic Encephalopathy in Professional American Football Players: Where Are We Now? *Front Neurol*. 2018;9:445. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00445>
3. Carone DA, Bush SS, eds. *Mild traumatic brain injury: Symptom validity assessment and malingering*. Springer Publishing Company; 2013.
4. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21(5):375-8. <https://doi.org/10.1097/00001199-200609000-00001>
5. Sosin DM, Sniezek JE, Thurman DJ. Incidence of mild and moderate brain injury in the United States, 1991. *Brain Inj*. 1996;10(1):47-54. <https://doi.org/10.1080/026990596124719>
6. Theadom A, Mahon S, Hume P, Starkey N, Barker-Collo S, et al. Incidence of Sports-Related Traumatic Brain Injury of All Severities: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):192-199. <https://doi.org/10.1159/000505424>
7. Servadei F, Verlicchi A, Soldano F, Zanotti B, Piffer S. Descriptive epidemiology of head injury in Romagna and Trentino. Comparison between two geographically different Italian regions. *Neuroepidemiology*. 2002;21(6):297-304. <https://doi.org/10.1159/000065523>
8. Selassie AW, Wilson DA, Pickelsimer EE, Voronca DC, Williams NR, Edwards JC. Incidence of sport-related traumatic brain injury and risk factors of severity: a population-based epidemiologic study. *Ann Epidemiol*. 2013;23(12):750-6. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.07.022>
9. Theadom A, Starkey NJ, Dowell T, Hume PA, Kahan M, et al. Sports-related brain injury in the general population: an epidemiological study. *J Sci Med Sport*. 2014;17(6):591-6. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2014.02.001>
10. Broglio SP, Martini D, Kasper L, Eckner JT, Kutcher JS. Estimation of head impact exposure in high school football: implications for regulating contact practices. *Am J Sports Med*. 2013;41(12):2877-84. <https://doi.org/10.1177/0363546513502458>
11. Mez J, Daneshvar DH, Kiernan PT, Abdolmohammadi B, Alvarez VE, et al. Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football. *JAMA*. 2017;318(4):360-370. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.8334>
12. Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL, Gersic CM. Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology*. 2012;79(19):1970-4. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826daf50>
13. Weir DR, Jackson J. *National Football League Player Care Foundation: Study of Retired NFL Players*. Institute for Social Research; 2009.
14. Casson IR, Viano DC, Powell JW, Pellman EJ. Twelve years of national football league concussion data. *Sports Health*. 2010;2(6):471-83. <https://doi.org/10.1177/1941738110383963>
15. Lucke-Wold BP, Turner RC, Logsdon AF, Bailes JE, Huber JD, Rosen CL. Linking traumatic brain injury to chronic traumatic encephalopathy: identification of potential mechanisms leading to neurofibrillary tangle development. *J Neurotrauma*. 2014;31(13):1129-38. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3303>
16. Iqbal K, Gong CX, Liu F. Hyperphosphorylation-induced tau oligomers. *Front Neurol*. 2013;4:112. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00112>
17. Mannix R, Meehan WP, Mandeville J, Grant PE, Gray T, et al. Clinical correlates in an experimental model of repetitive mild brain injury. *Ann Neurol*. 2013;74(1):65-75. <https://doi.org/10.1002/ana.23858>
18. Walker KR, Tesco G. Molecular mechanisms of cognitive dysfunction following traumatic brain injury. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:29. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00029>
19. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. Ninth edition.

- New York: Thieme; 2020.
20. Harmon KG, Clugston JR, Dec K, Hainline B, Herring SA, et al. American Medical Society for Sports Medicine Position Statement on Concussion in Sport. *Clin J Sport Med.* 2019;29(2):87-100. Erratum in: *Clin J Sport Med.* 2019;29(3):256. PMID: 30730386. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000720>
  21. McCrory P, Meeuwisse WH, Aubry M, Cantu B, Dvorák J, et al. Consensus statement on concussion in sport: the 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich, November 2012. *Br J Sports Med.* 2013;47(5):250-8. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092313>
  22. Giza CC, Hovda DA. The new neurometabolic cascade of concussion. *Neurosurgery.* 2014;75 Suppl 4(0 4):S24-33. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000505>
  23. Slobounov S. Concussion Classification: Historical Perspectives and Current Trends. In: *Injuries in Athletics: Causes and Consequences.* Springer, Boston, MA; 2008. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-72577-2\\_18](https://doi.org/10.1007/978-0-387-72577-2_18)
  24. Robbins CA, Daneshvar DH, Picano JD, Gavett BE, Baugh CM, et al. Self-reported concussion history: impact of providing a definition of concussion. *Open Access J Sports Med.* 2014;5:99-103. <https://doi.org/10.2147/OAJSM.S58005>
  25. Cantu RC. Guidelines for Return to Contact Sports After a Cerebral Concussion. *Phys Sportsmed.* 1986;14(10):75-83. <https://doi.org/10.1080/00913847.1986.11709197>
  26. American Academy of Neurology 40th annual meeting. Boston, Massachusetts, April 12-19, 1997. Abstracts. *Neurology.* 1997;48(3 Suppl 2):A17-543. PMID: 9074350.
  27. Bailes JE, Hudson V. Classification of Sport-Related Head Trauma: A Spectrum of Mild to Severe Injury. *J Athl Train.* 2001;36(3):236-243. PMID: 12937490; PMCID: PMC155412.
  28. Ommaya AK, Gennarelli TA. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain.* 1974;97(4):633-54. <https://doi.org/10.1093/brain/97.1.633>
  29. Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, Seichepine DR, Montenigro PH, et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology.* 2013;81(13):1122-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a55f7f>
  30. Koliatsos VE, Xu L. The Problem of Neurodegeneration in Cumulative Sports Concussions: Emphasis on Neurofibrillary Tangle Formation. In: Kobeissy FH, ed. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 47. Accessed on April 12, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299181/>
  31. Montenigro PH, Baugh CM, Daneshvar DH, Mez J, Budson AE, et al. Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(5):68. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0068-z>
  32. Lesman-Segev OH, La Joie R, Stephens ML, Sonni I, Tsai R, et al. Tau PET and multimodal brain imaging in patients at risk for chronic traumatic encephalopathy. *Neuroimage Clin.* 2019;24:102025. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102025>
  33. Little DM, Geary EK, Moynihan M, Alexander A, Pennington M, et al. Imaging chronic traumatic brain injury as a risk factor for neurodegeneration. *Alzheimers Dement.* 2014;10(3 Suppl):S188-95. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.002>
  34. Orrison WW, Hanson EH, Alamo T, Watson D, Sharma M, et al. Traumatic brain injury: a review and high-field MRI findings in 100 unarmed combatants using a literature-based checklist approach. *J Neurotrauma.* 2009;26(5):689-701. <https://doi.org/10.1089/neu.2008.0636>
  35. Gardner RC, Hess CP, Brus-Ramer M, Possin KL, Cohn-Sheehy BI, et al. Cavum Septum Pellucidum in Retired American Pro-Football Players. *J Neurotrauma.* 2016;33(1):157-61. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3805>
  36. Koerte IK, Lin AP, Willems A, Muehlmann M, Hufschmidt J, et al. A review of neuroimaging findings in repetitive brain trauma. *Brain Pathol.* 2015;25(3):318-49. <https://doi.org/10.1111/bpa.12249>
  37. Gardner RC, Yaffe K. Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Mol Cell Neurosci.* 2015;66(Pt B):75-80. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.03.001>
  38. Bang SA, Song YS, Moon BS, Lee BC, Lee HY, et al. Neuropsychological, Metabolic, and GABA<sub>A</sub> Receptor Studies in Subjects with Repetitive Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2016;33(11):1005-14. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.4051>
  39. Provenzano FA, Jordan B, Tikofsky RS, Saxena C, Van Heertum RL, Ichise M. F-18 FDG PET imaging of chronic traumatic brain injury in boxers: a statistical parametric analysis. *Nucl Med Commun.* 2010;31(11):952-7. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32833e37c4>
  40. Peskind ER, Petrie EC, Cross DJ, Pagulayan K, McCraw K, et al. Cerebrocerebellar hypometabolism associated with repetitive blast exposure mild traumatic brain injury in 12 Iraq war Veterans with persistent post-concussive symptoms. *Neuroimage.* 2011;54 Suppl 1(Suppl 1):S76-82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.008>
  41. Stern RA, Adler CH, Chen K, Navitsky M, Luo J, et al. Tau Positron-Emission Tomography in Former National Football League Players. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1716-1725. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900757>
  42. Barrio JR, Small GW, Wong KP, Huang SC, Liu J, et al. In vivo characterization of chronic traumatic encephalopathy using [F-18]FDDNP PET brain imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(16):E2039-47. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(22):E2981. PMID: 25848027; PMCID: PMC4413350. <https://doi.org/10.1073/pnas.1409952112>
  43. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Alvarez VE, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain.* 2013;136(Pt 1):43-64. Erratum in: *Brain.* 2013;136(Pt 10):e255. PMID: 23208308; PMCID: PMC3624697. <https://doi.org/10.1093/brain/aws307>
  44. Meysami S, Raji CA, Merrill DA, Porter VR, Mendez MF. MRI Volumetric Quantification in Persons with a History of Traumatic Brain Injury and Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2019;72(1):293-300. <https://doi.org/10.3233/JAD-190708>
  45. Misquitta K, Dadar M, Tarazi A, Hussain MW, Alati MK, et al. The relationship between brain atrophy and cognitive-behavioural symptoms in retired Canadian football players with multiple concussions. *Neuroimage Clin.* 2018;19:551-558. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.014>
  46. Shetty T, Rance A, Manning E, Tsiouris AJ. Imaging in Chronic Traumatic Encephalopathy and Traumatic Brain Injury. *Sports Health.* 2016;8(1):26-36. <https://doi.org/10.1177/1941738115588745>
  47. Breen PW, Krishnan V. Recent Preclinical Insights Into the Treatment of Chronic Traumatic Encephalopathy. *Front Neurosci.* 2020;14:616. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00616>

48. Воронков А.В., Мирошниченко К.А., Поздняков Д.И., Потапова А.А., Кодониди И.П., Аненко Д.С. Производные пиримидина – перспективные корректоры метаболических и функциональных нарушений головного мозга в условиях хронической травматической энцефалопатии. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;(3):18–24.  
Vorontkov A.V., Miroshnichenko K.A., Pozdnjakov D.I., Potapova A.A., Kodonidi I.P., Anenko D.S. Pyrimidine derivatives – perspective correctors of metabolic and functional brain disorders in the conditions of chronic traumatic encephalopathy. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii*. 2019;(3):18–24. (In Russ.)
49. Zhang J, Teng Z, Song Y, Hu M, Chen C. Inhibition of monoacylglycerol lipase prevents chronic traumatic encephalopathy-like neuropathology in a mouse model of repetitive mild closed head injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(3):443–53. Erratum in: *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(4):706. PMID: 25492114; PMCID: PMC4348384. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.216>
50. Amtul Z, Uhrig M, Wang L, Rozmahel RF, Beyreuther K. Detrimental effects of arachidonic acid and its metabolites in cellular and mouse models of Alzheimer's disease: structural insight. *Neurobiol Aging*. 2012;33(4):831.e21–31. Erratum in: *Neurobiol Aging*. 2018;62:247. PMID: 21920632. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.014>

#### Информация об авторах

**Юрий Георгиевич Яковленко**, к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургического Клиники, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, yuyakovlenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0253-6330>.

**Фомин Виктор Леонидович**, к.м.н., доцент кафедры спортивных дисциплин, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия, vifoma@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8705-089X>.

**Чертов Николай Викторович**, к.п.н., доцент, заведующий кафедрой спортивных дисциплин, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия, chertov@sfedu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6665-9823>.

**Чертов Олег Викторович**, доцент кафедры спортивных дисциплин, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия, chertov@sfedu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7445-2734>.

#### Вклад авторов

Ю.Г. Яковленко — концепция и дизайн статьи, написание текста;

Ю.Г. Яковленко, В.Л. Фомин, Н.В. Чертов, О.В. Чертов — анализ литературы;

Ю.Г. Яковленко, В.Л. Фомин, Н.В. Чертов — редактирование статьи.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Yury G. Yakovlenko**, Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon in Department of Neurosurgery, Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Professional Retraining RostSMU Clinic of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, Yuyakovlenko@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0253-6330>.

**Victor L. Fomin**, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Sporting Disciplines, Academy of Physical Culture and Sports, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, vifoma@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8705-089X>.

**Nicolay V. Chertov**, Cand. Sci. (Ped.), Head of the Department of Sporting Disciplines, Academy of Physical Culture and Sports, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, chertov@sfedu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6665-9823>.

**Oleg V. Chertov**, associate professor of the Department of Sporting Disciplines, Academy of Physical Culture and Sports, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, chertov@sfedu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7445-2734>.

#### Authors' contribution

Y.G. Yakovlenko — concept and design of the study, writing the text;

Y.G. Yakovlenko, V.L. Fomin, N.V. Chertov, O.V. Chertov — collection and analysis of literature;

Y.G. Yakovlenko, V.L. Fomin, N.V. Chertov — editing.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 15.01.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 07.03.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 07.03.2023

Обзор  
УДК: 612.821.88  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-106-115>

## Нарушения психического здоровья у работников

Е.П. Конторович, З.И. Березина, Ю.Ю. Горблянский, О.П. Понамарева

*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия*

**Автор, ответственный за переписку:** Елена Павловна Конторович, [kontorovich@yandex.ru](mailto:kontorovich@yandex.ru)

**Аннотация.** В статье изложен обзор зарубежных и отечественных исследований, посвящённых распространённости и структуре психических расстройств в мире и среди работающего населения, проблемам сохранения ментального здоровья работников, профилактики его нарушений. Показана роль психосоциальных производственных факторов в развитии стресса и стресс-индуцированных нарушений психического здоровья работающих. Приведены примеры психических расстройств у работников различных видов профессиональной деятельности. Описаны особенности нарушений психического здоровья у медицинских работников в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Рассмотрены современные комплексные подходы к оказанию поддержки работникам с психическими заболеваниями на рабочем месте. Освещены вопросы управления психосоциальными рисками как эффективной меры первичной профилактики психических расстройств у работников.

**Ключевые слова:** психическое здоровье, психосоциальные факторы, рабочий стресс, профилактика, работники, коронавирусная инфекция.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Конторович Е.П., Березина З.И., Горблянский Ю.Ю., Понамарева О.П. Нарушения психического здоровья у работников. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(2):106-115. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-106-115

## Mental health disorders in workers

E.P. Kontorovich, Z.I. Berezina, Yu. Yu. Gorblyansky, O.P. Ponomareva

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

**Corresponding author:** Kontorovich Elena Pavlovna, [kontorovich@yandex.ru](mailto:kontorovich@yandex.ru)

**Annotation.** The article presents an overview of foreign and domestic studies on the prevalence and structure of mental disorders in the world and among the working population, the problems of preserving the mental health of workers, the prevention of its violations. The role of psychosocial production factors in the development of stress and stress-induced mental health disorders of workers is shown. Examples of mental disorders in employees of various types of professional activity are given. The features of mental health disorders in medical workers during the pandemic of a new coronavirus infection are described. Modern integrated approaches to providing support to employees with mental illnesses in the workplace are considered. The issues of psychosocial risk management as an effective measure of primary prevention of mental disorders in employees are highlighted.

**Keywords:** mental health, psychosocial factors, work stress, prevention, workers, coronavirus infection.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Kontorovich E.P., Berezina Z.I., Gorblyansky Yu. Yu., Ponomareva O.P. Mental health disorders in workers. *Medical Herald of the South of Russia.* 2023;14(2):106-115. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-106-115

### Введение

В современном обществе сохранение психического здоровья («mental health») работающего населения является приоритетной задачей в связи с серьёзными последствиями психических расстройств для занятости, производительности труда и благополучия работников [1]. Система охраны психического здоровья работников в мире учитывает высокую распространённость психических заболеваний и их экономическое бремя, связанное

с затратами на лечение пациентов, с нарушением трудоспособности и достаточной частотой инвалидизации вследствие психических заболеваний<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Global health estimates 2015: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015 [online database]. Geneva: World Health Organization; 2016. – URL: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index2.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html). (дата обращения 16.07.2022)

Согласно прогнозу Всемирного Экономического форума (2011)<sup>2</sup>, кумулятивное глобальное влияние психических расстройств, с точки зрения упущенной экономической выгоды, в период с 2011 по 2030 гг. составит 16,3 млрд долларов.

Психические расстройства (депрессия, слабоумие, деменция) широко распространены в развитых странах, что позволяет расценить это явление как «системный кризис в психиатрии» [2]. Высокая распространённость психических расстройств отмечается на всех этапах пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-10) и в постковидном периоде у медицинских работников [3].

Значительная роль психосоциальных производственных факторов в развитии нарушений психического здоровья вызывает необходимость совершенствования первичной профилактики психических расстройств у работников посредством управления психосоциальными рисками на рабочем месте [4]. На сегодняшний день актуальным является разработка и реализация комплексного интегрированного подхода к поддержанию работников с проблемами психического здоровья на рабочем месте [5].

#### **Состояние психического здоровья населения в мире, общие тенденции**

По определению ВОЗ, психическое здоровье — это «состояние благополучия, в котором человек реализует свои способности, может противостоять обычным жизненным стрессам, продуктивно работать и вносить вклад в свое сообщество. В этом позитивном смысле психическое здоровье является основой благополучия человека и эффективного функционирования сообщества»<sup>3</sup>.

Сохранение и поддержание психического здоровья населения является приоритетным направлением деятельности современного общества, что связано со сложившейся тенденцией к неуклонному увеличению доли нарушений психического здоровья, в том числе работников, занятых в различных сферах экономики. В последние годы 20–25% населения планеты страдает психическими и поведенческими расстройствами, при этом психическое здоровье нарушается с течением жизни у каждого третьего-четвёртого человека [6].

Психическое здоровье признано важнейшим компонентом здоровой личности. В Уставе ВОЗ указано, что «здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов»<sup>4</sup>.

Согласно Комплексному плану действий в области психического здоровья<sup>5</sup> на 2013–2020 гг., принятого Всемирной Ассамблеей Здоровья, неотъемлемой частью здоровья является психическое здоровье.

В России понятие здоровья закреплено в Федеральном законе № 323: здоровье — это «состояние физического, психического и социального благополучия человека, при котором отсутствуют заболевания, а также расстройства функций органов и систем организма»<sup>6</sup>.

«Психические расстройства, напротив, представляют собой нарушения психического здоровья человека, часто характеризующиеся тем или иным сочетанием тревожных мыслей, эмоций, поведения и взаимоотношения с окружающими. Примерами психических расстройств являются депрессия, тревожное расстройство, расстройство поведения, биполярное расстройство и психоз»<sup>7</sup>.

По данным ВОЗ, в 2016 г. распространённость психических расстройств в Европейском Регионе составляла более 110 млн, что эквивалентно 12% общей численности Региона. С учётом расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, это число увеличивается на 27 млн. (до 15%). Наиболее часто встречающимися психическими расстройствами в Европейском Регионе являются депрессия и тревожные расстройства (5,1% и 4,3% соответственно). С нарушениями психического здоровья тесно связаны случаи суицида, при этом около 90% их приходится на психические заболевания в странах с высоким уровнем дохода<sup>8</sup>.

Тревожные расстройства в среднем составляют в течение одного года 12,6–17,2%, в течение жизни — 14,6–24,9% [7].

На сегодняшний день распространённость в мире нарушений психического здоровья (депрессивных и тревожных расстройств, состояний, связанных со стрессом) увеличилась и составляет в среднем 17,6% [1].

По мнению ВОЗ, сохраняющаяся тенденция ухудшения психического здоровья в мире обусловлена быстрыми социальными изменениями, стрессовыми условиями на работе, гендерной дискриминацией, социальным отчуждением, нездоровым образом жизни, физическим нездоровьем, а также нарушениями прав человека<sup>9</sup>.

В структуре глобального бремени болезней психические и поведенческие расстройства среди населения ка-

<sup>2</sup> World Economic Forum, the Harvard School of Public Health. The global economic burden of non-communicable diseases [Электронный ресурс] : Geneva: World Economic Forum, 2011. – URL: <https://www.docslides.com/karlyn-bohler/from-burden-to-best-buys-reducing>. (дата обращения 16.07.2022)

<sup>3</sup> Психические расстройства: информ. бюл. ВОЗ от 30 марта 2018 года. – URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>. (дата обращения 16.07.2022)

<sup>4</sup> Устав ВОЗ // Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. – URL: <https://www.who.int/ru/about/who-we-are/constitution>. (дата обращения 16.07.2022)

<sup>5</sup> World Health Organization. Comprehensive Mental Health Action Plan 2013-2020 [Электронный ресурс] : Geneva: World Health Organization, 2013. Available at. – URL: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA66/A66\\_R8-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R8-en.pdf).

<sup>6</sup> Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: федер. закон от 21 ноября. 2011 г. №323 п. 1, ст. 2. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (дата обращения 16.07.2022)

<sup>7</sup> Fact sheet: mental health. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe: 2013 (RC63 fact sheet; – URL: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/215275/RC63-Fact-sheet-MNH-Engpdf?ua=1](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/215275/RC63-Fact-sheet-MNH-Engpdf?ua=1). (дата обращения 16.07.2022)

<sup>8</sup> Global Health Observatory data repository[online database]. Geneva: World Health Organization; 2017. – URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.home>. (дата обращения 16.07.2022)

<sup>9</sup> Психические расстройства: информ. бюл. ВОЗ от 30 марта 2018 года. – URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>. (дата обращения 16.07.2022)

саются наиболее активной возрастной группы (15–49 лет) [8]. По данным ВОЗ (2015), одной из важных задач здравоохранения является уменьшение к 2030 г. на треть преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний посредством профилактики, лечения и поддержания психического здоровья и благополучия<sup>10</sup>.

В настоящее время стресс и тревога признаны главными модифицируемыми факторами риска развития ишемической болезни сердца, а психосоциальный стресс — фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. По заключению экспертного совета кардиологов, тревожные расстройства как психоэмоциональный фактор увеличивают риск фатального инфаркта миокарда в 1,9 раза, риск внезапной смерти — в 4,5 раза [9].

Согласно стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 г.<sup>11</sup>, во всём мире наблюдается рост тревожных и депрессивных состояний, риск возникновения которых напрямую связан с социально-психологическими факторами. В связи с этим в задачи стратегии формирования здорового образа жизни населения<sup>12</sup> входит улучшение выявляемости и профилактики депрессивных, тревожных и постстрессовых расстройств, совершенствование диспансерного наблюдения (с применением информационных технологий), повышение доступности психологической и психотерапевтической помощи.

Многочисленные зарубежные и отечественные данные подтверждают наличие проблем, связанных с оценкой и контролем психического здоровья работающего населения, профилактикой его нарушения. В настоящее время в мире около 15% работоспособного населения нуждаются в психиатрической помощи, в России их доля составляет 25% [10].

Отечественный опыт проведения эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что наиболее точные данные о распространённости психических расстройств можно получить методом сплошного психопрофилактического обследования определённой субпопуляции, при этом большое значение имеет обследование работников в условиях именно профессиональной деятельности [11].

#### Состояние психического здоровья работающего населения

На сегодняшний день одним из приоритетов в мире признано сохранение психического здоровья работающего населения. Содействие сохранению психического

благополучия является одним из основных направлений медицины труда, поскольку психическое здоровье во многом определяет эффективность профессиональной деятельности работников [12].

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов подтверждают актуальность изучения, оценки, контроля и профилактики нарушений психического здоровья работающего населения [4].

В Хельсинской декларации (2005г.), принятой в результате совещания стран-членов ВОЗ, была подчеркнута необходимость включать вопросы охраны психического здоровья, связанного с трудовой деятельностью, в программы, касающиеся гигиены труда и техники безопасности<sup>13</sup>.

В течение последнего десятилетия распространённость выраженных психических расстройств среди работающего населения в странах с высоким уровнем жизни составила 5%, нарушений легкой степени — 15% [13]. При этом подчёркивается сложность детерминант нарушений психического здоровья работников [14]. Так, при анализе данных о здоровье 1954 работников, занятых на 63 рабочих местах в Канаде (2009–2012 гг.), установлено значительное число случаев психологических расстройств (32,2%), депрессии (48,4%) и эмоционального истощения (48,8%). Выявленные нарушения здоровья были связаны как с рабочими факторами (конфликтами с коллегами, высокими требованиями, отсутствием безопасности на рабочем месте), так и индивидуальными причинами (конфликтами между работой и семейной жизнью, напряжёнными отношениями в семье) [14].

По данным Организации европейского экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development – OECD)<sup>14</sup>, у лиц с нарушениями психического здоровья уровень занятости на 20% ниже, а вероятность безработицы в три раза выше по сравнению с лицами без психических расстройств.

Психические заболевания оказывают влияние на трудоспособность населения. По показателю YLD (ожидаемое количество потерянных лет трудоспособной жизни) психические заболевания занимают первое место в мире (32,4%), превышая уровень сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета, хронических респираторных заболеваний и рака, а по показателю DALY (утраченное количество лет здоровой жизни), достигают уровня ССЗ [15].

Широко распространённым психическим заболеванием является депрессия, которая регистрируется у 350 млн человек в мире<sup>15</sup>. С депрессией и тревогой связаны

<sup>10</sup> World Health Organization : Fact sheet of mental health / World Health Organization // WHO : official website – 2015. – URL: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/376476/fact-sheet-sdmental-health-rus.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/376476/fact-sheet-sdmental-health-rus.pdf). (дата обращения 16.07.2022)

<sup>11</sup> О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 г. N 254 // Гарант: информационно-правовой портал. – URL: <http://base.garant.ru/72264534/#ixzz6R31eExRQ><http://base.garant.ru/72264534/>. (дата обращения 16.07.2022)

<sup>12</sup> Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 января 2020 г. N 8 // Гарант: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73421912/>. (дата обращения 16.07.2022)

<sup>13</sup> Европейская декларация по охране психического здоровья. Проблемы и пути их решения. Европейская конференция ВОЗ по охране психического здоровья. (Хельсинки, Финляндия, 14 января 2005 г.) // Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. – URL: <http://www.euro.who.int/ru/publications/policy-documents/mental-healthdeclaration-for-europe/>. (дата обращения 16.07.2022)

<sup>14</sup> OECD. Fitter Minds, Fitter Jobs: From awareness to change in integrated mental health, skills and work policies. Paris: OECD Publishing, 2021. – URL: <https://doi.org/10.1787/a0815d0f-en>. (дата обращения 16.07.2022)

<sup>15</sup> Групповая интерперсональная терапия (ИПТ) при депрессии. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. 110 с. – URL: [https://www.who.int/ru/health-topics/depression/WHO-MSD-MER-16.4#tab=tab\\_1](https://www.who.int/ru/health-topics/depression/WHO-MSD-MER-16.4#tab=tab_1). (дата обращения 16.07.2022)

потери в мировой экономике в 1,15 трлн долларов ежегодно, при этом треть этих затрат приходится на снижение производительности труда на рабочем месте [16].

Среди факторов, вызывающих нарушения психического здоровья, важное место занимает стресс на рабочем месте [17]. По данным ВОЗ, около 18% всех проблем работающего населения приходится на стресс, депрессию и беспокойство<sup>16</sup>.

Наибольшее значение в современном мире приобретают психосоциальные факторы риска стресса. Интенсификация труда, меняющиеся потребности рынка, внедрение цифровых технологий, высокая конкуренция, нестабильность, сокращение возможностей трудоустройства, нередко отсутствие внимания к психофизиологическим возможностям личности сопровождаются возрастанием психоэмоционального напряжения в рабочих коллективах [18].

Понятия психосоциального фактора, психосоциального риска и рабочего стресса (work-related stress) закреплены в Национальном стандарте Российской Федерации (ГОСТ Р 55914-2013)<sup>17</sup>:

- «Психосоциальный фактор — взаимодействие между содержанием работы её организацией и управлением, другими внешними и организационными условиями, компетенциями и потребностями работников»;
- «Психосоциальный риск — вероятность того, что психосоциальные факторы окажут опасное воздействие на здоровье работника через его восприятие и опыт и тяжесть болезненного состояния, вызванного ими»;
- «Рабочий стресс — комбинация эмоциональных, когнитивных, поведенческих и психологических реакций на неблагоприятные и вредные аспекты должностных обязанностей, организации и условий работы».

Национальный стандарт определил шесть ключевых опасностей для здоровья на рабочем месте: требования, контроль, поддержка, взаимоотношения, роль и изменения.

Согласно Международному руководству по психосоциальной эпидемиологии<sup>18</sup>, психосоциальные факторы на работе рассматриваются как взаимодействие между рабочей средой, содержанием работы, организационными условиями и возможностями работника (потребностями, культурой, личными навыками) и могут влиять на здоровье, производительность труда и удовлетворённость работой.

В современных условиях формируется системное понимание роли психосоциальных факторов в контексте

понятия «психосоциальная рабочая среда», что обусловлено интеграцией различных дисциплин (психологии, медицины труда, гигиены труда и др.) и общностью областей исследования [19].

В настоящее время рассматриваются взаимоотношения психосоциальной рабочей среды и нарушений здоровья [20]. Психосоциальная рабочая среда включает «макроуровень» (экономические, социальные и политические структуры), «мезоуровень» (структуры рабочего места) и «микроуровень» (индивидуальные факторы) [20]. По мнению Rugulies R. (2019), исследование психосоциальной рабочей среды должно быть направлено на установление взаимосвязи внешних факторов и здоровья работников [21]. Необходимость комплексного подхода к оценке психосоциальной рабочей среды как детерминанты психического здоровья и благополучия подтверждена в канадском Национальном обследовании работников (n=6408) [22]. Авторы подчеркнули тесную взаимосвязь психосоциальных факторов на рабочем месте, вызывающих формирование профессионального стресса и последующих стрессиндуцированных психических расстройств.

Взаимоотношения различных психосоциальных факторов нашли отражение в моделях формирования профессионального стресса по типу дисбалансов: требования / контроль [23], усилия / вознаграждения [24], требований, свободы и социальной поддержки [25], работы и личной жизни [26].

В ряде исследований доказано влияние психосоциальных производственных факторов на развитие рабочего стресса и формирование стресс-обусловленных нарушений как психического, так и физического здоровья [27,28].

При исследовании 266 работников (в возрасте от 21 до 60 лет) нефтеперерабатывающего завода с использованием тест-системы РАМИС («Рабочее место и стресс»), позволяющей провести количественную оценку социально-психологических производственных факторов, признаки рабочего стресса отметили 33% респондентов [27]. Ведущими факторами рабочего стресса, неблагоприятно влияющими на здоровье работников, были низкий уровень социальной поддержки и недостаточная автономность работников. При этом вредное воздействие рабочего стресса проявлялось как в плохом физическом самочувствии, так и в психических нарушениях (в виде депрессивных, тревожных переживаний) [27].

В последние годы в Европе возросло количество случаев отсутствия на работе по болезни и досрочного выхода на пенсию из-за плохого психического здоровья [29]. В то же время отсутствие уверенности в сохранении работы отрицательно сказывается на психическом здоровье работника [30].

До настоящего времени сохраняется высокая распространённость психических расстройств среди работающего населения, в связи с чем актуальной является профилактика профессионального стресса и стресс-индуцированных нарушений психического здоровья [4].

#### **Нарушения психического здоровья работников различных сфер профессиональной деятельности**

Риск психических расстройств может быть связан с условиями труда, включающими как с традиционные,

<sup>16</sup> Охрана здоровья на рабочем месте // Информационный бюллетень ВОЗ №389, апрель 2014 г.://who - Geneva - 2014 - 4 с. - URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/protecting-workers-health>. (дата обращения 16.07.2022)

<sup>17</sup> ГОСТ Р 55914-2013. Менеджмент риска. Руководство по менеджменту психосоциального риска на рабочем месте [Электронный ресурс: национальный стандарт Российской Федерации. - Введ. 2014-12-01. - М.: Стандартинформ, 2014. - URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200108135> (дата обращения 16.07.2022)

<sup>18</sup> The Routledge international handbook of psychosocial epidemiology [Электронный ресурс] : handbook / Kivimäki M, Batty GD, Steptoe A, Kawachi I, editors // New York: Routledge; 2018. - URL: <https://uploadgig.com/file/download/70718007774F7dae/1qo74.The.Routledge.International.Handbook.of.Psychosocial.Epidemiology.rar>. (дата обращения 16.07.2022)

так и психосоциальные факторы. В ГОСТ Р 55914-2013<sup>19</sup> указано: «В практическом смысле психосоциальные и общие риски связаны в плане взаимодействия: установлена взаимосвязь психосоциальных и более традиционных рисков. Психосоциальные опасности могут увеличить риск воздействия традиционных факторов (например, физических или химических). В то же время подверженность физической и химической опасностям может сама по себе создавать психосоциальный риск из-за беспокойства работников о возможных последствиях».

По данным Кузьминой С. В. (2020), у работников химического производства при воздействии химических веществ, шума, эмоционального напряжения на рабочем месте отмечены нарушения психического здоровья (в виде тревожно-астенических, депрессивных и вегетативных расстройств) и снижение психической адаптации, увеличивающиеся с возрастом стажа работы во вредных условиях [11].

Нарушения когнитивных функций как одного из показателей психического здоровья выявлены у 41,3 % работников машиностроения (средний возраст — 42 года), имеющих контакт с химическими веществами (соединениями азота, серой и её соединениями) и занятых на работах с физическими перегрузками [31].

При исследовании работников газовой отрасли распространённость психических расстройств составила 187 случаев на 1000 работающих. Ведущими в их структуре (75 %) являлись тревожные и депрессивные симптомы [12].

Чернов О.Э. и соавт. (2017) изучали состояние психического здоровья работников локомотивных бригад (n=953) в процессе проведения экспертизы профпригодности и социально-психологического обследования. Наиболее часто выявлялись повышенная конфликтность на работе и в быту (24%), утомляемость, рассеянность (23%), раздражительность, тревожность (20%), головные боли, нарушения сна (16%). Полученные авторами результаты свидетельствовали о необходимости медико-биологического обеспечения безопасности профессиональной деятельности работников локомотивных бригад [32].

Нарушения психического здоровья в виде посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и депрессии выявлены в Канаде у сотрудников общественной безопасности (полицейских, работников исправительных учреждений, сотрудников по связям с общественностью, пожарных) [33].

По данным Kristensen P. et al. (2019), при динамическом наблюдении (2008–2011 гг.) за работниками сферы обслуживания (n=445 651 чел.) в Норвегии общая распространённость связанных со стрессом психических расстройств, преимущественно аффективных, составила 8,6 на 100 (38 207 человек) [17].

В группу риска развития психопатологической симптоматики входят работники социально-значимых профессий (образования, здравоохранения), например, в рамках синдрома профессионального выгорания, возник-

ающего в результате хронического стресса на рабочем месте [34,35].

При исследовании педагогов (n=391) общеобразовательных школ профессиональное выгорание выявлено в среднем у 39,1% (в 44% случаев — у педагогов среднего общего образования, в 36 % и 32 % — у педагогов дополнительного и начального образования). Выгорание характеризовалось высокими уровнями эмоционального истощения (27%), деперсонализации (20%) и редукции личных достижений (20%). Полученные результаты вызывают необходимость проведения профилактических мероприятий посредством улучшения условий труда по показателям напряженности и тяжести трудового процесса, снижения влияния психосоциальных производственных факторов [36].

Условия труда медицинских работников, отличающиеся высоким интеллектуальным, эмоциональным напряжением, ответственностью за здоровье и жизнь пациентов, комплексным воздействием традиционных (биологических, физических, химических и др.) и психосоциальных факторов на рабочем месте связаны с формированием профессионального выгорания у медиков. Выгорание описано у врачей различных специальностей, у среднего и младшего медперсонала [37,38].

При проведении систематического обзора исследований 17 437 работников помогающих профессий (врачи, медсестры, социальные работники, логопеды, лаборанты и др.), работающих более чем в 29 странах, установлен высокий уровень распространённости депрессии, варьирующийся от 2,5% до 91,3%, в том числе среди медсестер (73,83%) и врачей (30,84%) [39].

Об актуальности охраны психического здоровья работников свидетельствует вышедший 20 мая 2022 г. Приказ Минздрава России №342н об обязательном психиатрическом освидетельствовании работников отдельных видов работ, например, связанных с управлением транспортными средствами, производством и применением взрывчатых материалов, оборотом оружия, добычей угля подземным способом, педагогической деятельностью, работой с детьми, контактом возбудителями инфекционных болезней I и II групп патогенности и др.)<sup>20</sup>.

Таким образом, формирование психических расстройств у работников различных сфер экономики связано в основном с производственным стрессом вследствие воздействия различных психосоциальных факторов на рабочем месте.

#### **Нарушения психического здоровья медицинских работников в период пандемии COVID-19**

Пандемия COVID-19 представляет собой серьёзную угрозу не только для физического, но и для психического здоровья, а также для благополучия общества в целом<sup>21</sup>.

<sup>20</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 мая 2022г. №342н «Об утверждении порядка прохождения обязательного психиатрического освидетельствования работниками, осуществляющими отдельные виды деятельности, а также видов деятельности, при осуществлении которых проводится психиатрическое освидетельствование» (вступает в силу с 1 сентября 2022г.). – URL: <https://docs.cntd.ru/document/350505360>. (дата обращения 16.07.2022)

<sup>21</sup> Pan American Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak. Washington, D.C: PAHO; 2020. – URL: <https://www.paho.org/en/documentos/consideraciones-psicosociales-saludmental-durante-brote-covid-19>. (дата обращения 16.07.2022)

<sup>19</sup> ГОСТ Р 55914-2013. Менеджмент риска. Руководство по менеджменту психосоциального риска на рабочем месте [Электронный ресурс: национальный стандарт Российской Федерации. – Введ. 2014–12–01. – М.: Стандартинформ, 2014. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200108135>. (дата обращения 16.07.2022)

Долговременные нарушения психического здоровья и психологического состояния в условиях распространения новой коронавирусной инфекции касаются как пациентов, перенесших COVID-19, так и социально значимых категорий работников из групп риска [40]. COVID-19 оказывает продолжительное влияние на психическое благополучие медицинского персонала, что связано со значительным физическим и психоэмоциональным напряжением на рабочем месте, повышением уровня стресса и формированием стресс-индуцированных синдромов (заболеваний), в том числе, тревоги, депрессии, выгорания, посттравматического стрессового расстройства [40,41].

У медицинских работников описано также снижение уровня психологической устойчивости (psychological resilience) к воздействию стрессовой ситуации, вызванной пандемией [42]. В Китае наиболее выраженные расстройства (симптомы дистресса, тревоги, депрессии, бессонница) наблюдались у медицинского персонала, работавшего в эпицентре вспышки COVID-19 [43]. В Индии при проведении интернет-опроса врачей у 34,9% выявлена депрессия, у 39,5% — тревога и у 32,9% — проявления стресса [44]. В Испании при исследовании работников здравоохранения, преимущественно у женщин (86,4%) в возрасте в среднем 43,8 лет, у 58,6% отмечались симптомы тревоги, у 56,6% — посттравматическое стрессовое расстройство, у 46% — депрессивные расстройства; 41,1% чувствовали себя эмоционально истощенными [41]. По данным британской медицинской ассоциации (British Medical Association – BMA), при опросе врачей у 43% регистрировались указания на депрессию, беспокойство, стресс, выгорание, эмоциональные расстройства и другие нарушения психического здоровья, связанные с работой; из них почти 70% сообщили об ухудшении своего состояния во время пандемии<sup>22</sup>.

Психическим расстройствам у медперсонала способствует повышенная рабочая нагрузка, выполнение профессиональных обязанностей в условиях социального дистанцирования и межличностной изоляции, нехватка средств индивидуальной защиты, повышенный риск заражения COVID-19, уход за умирающими пациентами, дефицит кадров [45]. В связи с психическими расстройствами у медработников эффективными считаются такие стратегии борьбы с последствиями пандемии как социальная поддержка, исключение информационной перегрузки, поддержание онлайн-коммуникации [46].

Сложившаяся в период пандемии ситуация нарушений психического здоровья медперсонала вызвала необходимость их психологической поддержки [47].

Ответственными за поддержку медицинского персонала, работающего в условиях пандемии, являются руководители здравоохранения, обязанные обеспечивать адекватную организацию работы сотрудников, сглаживание дисбаланса между работой и личной жизнью и оказывать содействие инициативам работников по улучшению условий труда [48].

<sup>22</sup> BMA. Covid Tracker Survey. London: British Medical Association, April 2020. – URL: <https://www.bma.org.Uk/bma-media-centre/bma-survey-reveals-almost-half-of-doctors-have-relied-upon-donated-or-self-bought-ppe-and-two-thirds-still-don-t-feel-fully-protected>. (дата обращения 16.07.2022)

В России разработана и реализуется система комплексного психологического сопровождения деятельности медучреждения<sup>23</sup> в условиях оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19. Указанная система включает специальные меры для снижения психологической нагрузки на персонал, специальные меры по охране труда персонала, поддержание здорового климата в коллективе, а также организацию профессиональной компетентной психологической помощи.

Усиление контроля над неблагоприятной ситуацией, снижение стресса на рабочем месте, управление мерами по профилактике инфекции признаны ключевыми факторами повышения психологической устойчивости медперсонала [49]. На сегодняшний день психологическая устойчивость рассматривается в качестве защитного фактора предупреждения посттравматического стрессового расстройства, тревоги и депрессии в условиях распространения новой коронавирусной инфекции [41].

#### **Профилактика нарушений ментального здоровья работников: проблемы и пути их решения**

Распространение психических заболеваний среди трудоспособного населения сопровождается возникновением целого ряда финансовых и производственных проблем и благополучия общества в целом [13]. Психические заболевания являются одной из основных причин инвалидности во всем мире [50]. Это вызывает необходимость поиска путей предотвращения тревожных и депрессивных расстройств на рабочем месте и касается различных областей: медицины, психологии, здравоохранения, менеджмента, сферы обеспечения безопасности профессиональной деятельности и др. [51].

Основными задачами профилактики нарушений психического здоровья работников признаны минимизация факторов риска возникновения психических расстройств, а также усиление протективных факторов на рабочем месте. Меры профилактики ментальных расстройств включают в себя развитие межличностной и социальной компетентности работников, оценку степеней сформированности навыков эмоционального интеллекта, применение образовательных онлайн-программ, содержащих информацию о симптомах, факторах риска психических заболеваний, способах получения помощи [52].

Для профилактики выгорания предлагаются личностно-ориентированный, организационный и социально-психологический подходы [53], использование профессиональных сообществ, способствующих совместному решению профессиональных проблем [54].

В настоящее время актуальной является поддержка работников с проблемами психического здоровья при их возвращении на работу после длительной нетрудоспособности, обусловленной психическим заболеванием. Факторами, способствующими активному участию в работе этого контингента, признаны создание безопасного

<sup>23</sup> Письмо Минздрава России от 07.05.2020 № 28-3/И/2-6111 «О направлении рекомендаций по вопросам организации психологической и психотерапевтической помощи в связи с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19». – URL: [https://rulaws.ru/acts/Pismo-Minzdrava-Rossii-ot-07.05.2020-N-28-3\\_I\\_2-6111/](https://rulaws.ru/acts/Pismo-Minzdrava-Rossii-ot-07.05.2020-N-28-3_I_2-6111/). (дата обращения 16.07.2022)

производственного климата (открытость в отношении психического здоровья), исключение психосоциальных опасностей на рабочем месте и высокой трудовой нагрузки, поддержка руководителей и коллег [55]. Наряду с этим, системы здравоохранения и социальной помощи могут способствовать обеспечению работников с психическими расстройствами комплексом услуг по охране психического здоровья: своевременной психиатрической помощью, социальными услугами, в том числе по профессиональной реабилитации и занятости [56].

На сегодняшний день также предлагается рассматривать два аспекта, связанных с возможностью поддержки работников с психическими расстройствами:

1. Необходимость учёта выраженности заболевания и конкретных условий труда. «Стратегии продолжения работы» зависят от длительности и фазы заболевания: молодые работники с длительным (с детства) психическим заболеванием нуждаются в уменьшении нагрузки (напряжения) на работе [57]. Для оценки способностей работника с психическими расстройствами выполнять работу рекомендуется учитывать связанные со здоровьем трудовые функции, возможности и ограничения на работе, стабильность/нестабильность работы, потребности и ресурсы работника [58].

2. Изучение взаимосвязи между наиболее распространёнными психическими расстройствами и участием в работе. Рекомендуется ранняя диагностика, например, депрессивных расстройств с целью предупреждения выраженных депрессивных синдромов, что обеспечивает персонализированную поддержку работника. Важным является получение информации о состоянии психического здоровья работника до поступления на работу [57].

Для эффективной поддержки работников с психическими расстройствами на рабочем месте необходима совместная работа всех заинтересованных сторон (системы здравоохранения, правовой/административной системы, системы охраны труда, участие самого работника, учёт его личной/ семейной жизни [5].

### Заключение

Сохранение психического здоровья населения, в том числе работающего, относится к числу приоритетных направлений деятельности любого развитого общества, что объясняется медико-социальной и экономической важностью проблемы.

Психические заболевания являются «ведущей причиной инвалидности и третьей из ведущих причин общего бремени болезней (по показателю DALY — утраченных лет здоровой жизни)»<sup>24</sup>, уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям.

В связи со значительным бременем психических расстройств актуальным остаётся вопрос охраны психического здоровья работников как социально значимой категории граждан. В современных условиях сформировались основные направления для решения проблем психического здоровья работников: оценка факторов

рабочей среды как детерминанты психических расстройств, профилактика обострения психических заболеваний и поддержка работников при возвращении их к трудовой деятельности после длительной нетрудоспособности, обусловленной психическим заболеванием.

По данным Всемирной Психиатрической Ассоциации, «рабочее место может стать платформой для укрепления психического здоровья и обеспечения защитных факторов против психического нездоровья»<sup>25</sup>.

Для сохранения здоровья и трудоспособности работников с психическими заболеваниями требуется комплексный и интегрированный подход, основанный на участии в этом специалистов медицины труда, охраны труда, органов здравоохранения, работодателя и работника. Охрана психического здоровья работающего населения представляет серьёзную проблему, что обусловлено значительными медицинскими, социальными и экономическими издержками как для работника, так и для работодателя и общества. В связи с этим актуальной является разработка программ охраны психического здоровья на рабочем месте с обязательным участием работодателя, обеспечивающего необходимые инвестиции и их финансовую рентабельность [59].

Накопленный к настоящему времени опыт изучения COVID-19 показал, что пандемия новой коронавирусной инфекции сопровождается опасной для психического здоровья стрессовой ситуацией с формированием долгосрочных последствий в виде психологического дистресса и психических расстройств, что вызывает необходимость разработки новых подходов к их профилактике и лечению [40,60].

На сегодняшний день социально-экономическую значимость приобретают исследования, посвящённые оценке и управлению профессиональными рисками психических нарушений на рабочем месте, в частности, связанными с организационным климатом [4]. По определению ВОЗ, «рабочее место является оптимальной организационной формой охраны и поддержания здоровья, профилактики заболеваний»<sup>26</sup>.

В современных условиях психологическая поддержка работника, в том числе на рабочем месте, является одной из приоритетных задач в области охраны психического здоровья работающего населения.

Перспективным следует считать междисциплинарный, межведомственный подход к решению проблем с психическим здоровьем работающего населения, который выходит далеко за пределы медицинского контекста и касается в целом благополучия и качества жизни работников с психическими расстройствами.

<sup>25</sup> Президентская секция на XVII Конгрессе всемирной психиатрической ассоциации; Берлин. – URL: <https://www.wpaBerlin2017.com/programme/online-programme.html#/by-type9/>. (дата обращения 16.07.2022)

<sup>26</sup> Европейский план действий по охране психического здоровья: LXIII-я сессия Европейского регионального комитета (Чешме, Измир, Турция, 16–19 сентября 2013 г.) / Всемирная организация здравоохранения; Европейское региональное бюро. – 2013. – 16 с. – URL: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/195187/63wd11r\\_MentalHealth-3.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/195187/63wd11r_MentalHealth-3.pdf). (дата обращения 16.07.2022)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Campbell D, Green MJ, Davies N, Demou E, Howe LD, et al. Effects of depression on employment and social outcomes: a Mendelian randomization study. *J Epidemiol Community Health*. 2022;76(6):563-71. <https://doi.org/10.1136/jech-2021-218074>.
2. Решетников М.М. Психическое здоровье населения – современные тенденции и старые проблемы. *Национальный психологический журнал*. 2015;(1):9-15. Reshetnikov M.M. Mental health of Russian population: new tendencies and old problems. *National Psychological Journal*. 2015;1(17):9-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.11621/npj.2015.0102>
3. Greenberg N, Weston D, Hall C, Caulfield T, Williamson V, Fong K. Mental health of staff working in intensive care during Covid-19. *Occup Med (Lond)*. 2021;71(2):62-67. <https://doi.org/10.1093/ocmed/kqaa220>
4. Шпорт С.В., Белякова М.Ю., Макурина А.П. Управление психосоциальными рисками на рабочем месте как система мер профилактики психических нарушений. *Практическая медицина*. 2019;17(3):33-37. Shport S.V., Belyakova M.Yu., Makurina A.P. Managing psychosocial risk at workplace in the system of mental health disorders prevention. *Practical Medicine*. 2019;17(3):33-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-3-33-37>
5. Arends I, van Zon SKR, Bültmann U. Supporting workers with mental health problems at work: challenges and avenues. *Scand J Work Environ Health*. 2022;48(5):323-326. <https://doi.org/10.5271/sjweh.4044>
6. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):476-93. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu038>
7. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2006;51(2):100-13. <https://doi.org/10.1177/070674370605100206>
8. Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;396(10267):2006-2017. Erratum in: *Lancet*. 2020. PMID: 33275908; PMCID: PMC7811204. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32340-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32340-0)
9. Драпкина О.М., Федин А.И., Дорофеева О.А., Медведев В.Э., Карева Е.Н., и др. Влияние психосоциальных факторов риска на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3280. Drapkina O.M., Fedin A.I., Dorofeeva O.A., Medvedev V.E., Kareva E.N., et al. Influence of psychosocial risk factors on the course and prognosis of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3280. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3280>
10. Кузьмина С.В., Гарипова Р.В. Психическое здоровье работников: актуальные вопросы. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020;(4):250-257. Kuzmina S.V., Garipova R.V. Mental health of employees: current issues. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020;(4):250-257. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-4-250-257>
11. Кузьмина С.В., Гарипова Р.В., Берхеева З.М., Яхин К.К. Ментальное здоровье работников химического производства: факторы риска его нарушения. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(4):550-560. Kuzmina S.V., Garipova R.V., Berhkeeva Z.M., Yakhin K.K. Mental health of chemical workers: violation risk factors. *Kazan medical journal*. 2020;101(4):550-560. <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-550>
12. Положий Б. С. Психическое здоровье работников газовой и газотранспортной отрасли как непереносимое условие эффективности их профессиональной деятельности. *Медицина труда и промышленная экология*. 2013;5:36-39. Polozhij B. S. Mental health of gas and gas-transport industry workers as an indispensable condition of their efficient occupational activity. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2013;5:36-39. (In Russ). eLIBRARY ID: 19412267
13. Memish K, Martin A, Bartlett L, Dawkins S, Sanderson K. Workplace mental health: An international review of guidelines. *Prev Med*. 2017;101:213-222. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.03.017>
14. Marchand A, Durand P, Haines V 3rd, Harvey S. The multilevel determinants of workers' mental health: results from the SALVEO study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50(3):445-59. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0932-y>
15. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(2):171-8. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00505-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00505-2)
16. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smitet F, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(5):415-424. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30024-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30024-4)
17. Kristensen P, Hanvold TN, Hasting RL, Merkus S, Mehlum I. O3E.2 Risk of mental health disorders in human service occupations: a register based study of 445, 651 norwegians. *Occupational and Environmental Medicine*. 2019;76:A30-A30. <https://doi.org/10.1136/OEM-2019-EPI.80>
18. Litchfield P, Cooper C, Hancock C, Watt P. Work and Well-being in the 21st Century †. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(11):1065. <https://doi.org/10.3390/ijerph13111065>
19. Дружиллов С.А., Данилов И.П. Медицина и психология труда: общность предметных областей исследований. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018;(6):28-33. Druzhilov S.A., Danilov I.P. Occupational medicine and labour psychology: identity of subject fields of research. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(6):28-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-28-33>
20. Rugulies R. Studying the effect of the psychosocial work environment on risk of ill-health: towards a more comprehensive assessment of working conditions. *Scand J Work Environ Health*. 2012;38(3):187-91. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3296>
21. Rugulies R. What is a psychosocial work environment? *Scand J Work Environ Health*. 2019;45(1):1-6. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3792>
22. Shahidi FV, Gignac MAM, Oudyk J, Smith PM. Assessing the Psychosocial Work Environment in Relation to Mental Health: A Comprehensive Approach. *Ann Work Expo Health*. 2021;65(4):418-431. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa130>
23. Karasek R, Theorell T. *Healthy work: Stress, productivity, and the reconstruction of working life*. New York: Basic Books, 1990. <https://doi.org/10.5860/choice.28-0381>
24. Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *J Occup Health Psychol*. 1996;1(1):27-41. <https://doi.org/10.1037//1076-8998.1.1.27>
25. Keser A, Li J, Siegrist J. Examining Effort-Reward Imbalance and Depressive Symptoms Among Turkish University Workers. *Workplace Health Saf*. 2019;67(3):131-136. <https://doi.org/10.1177/2165079918807227>

26. Greenhaus JH, Collins KM, Shaw JD. The relation between work-family balance and quality of life. *Journal of Vocational Behavior*. 2003;63:510-531. [https://doi.org/10.1016/S0001-8791\(02\)00042-8](https://doi.org/10.1016/S0001-8791(02)00042-8)
27. Фатхутдинова Л.М., Леонтьева Е.А. Мониторинг рабочего стресса как составная часть системы управления охраной труда. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018;(1):28-32. Fatkhutdinova L.M., Leontyeva E.A. Monitoring work stress as a part of occupational hygiene management. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(1):28-32. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-1-28-32>
28. Goetzl RZ, Roemer EC, Holiungue C, Fallin MD, McCleary K, et al. Mental Health in the Workplace: A Call to Action Proceedings From the Mental Health in the Workplace-Public Health Summit. *J Occup Environ Med*. 2018;60(4):322-330. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001271>
29. Leka S, Nicholson PJ. Mental health in the workplace. *Occup Med (Lond)*. 2019;69(1):5-6. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqy111>
30. Rönblad T, Grönholm E, Jonsson J, Koranyi I, Orellana C, et al. Precarious employment and mental health: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Scand J Work Environ Health*. 2019;45(5):429-443. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3797>
31. Конторович Е., Горблянский Ю.Ю., Понамарева О.П. Оценка когнитивного статуса работников как индикатор ранней диагностики нарушения здоровья. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;(9):656-656. Kontorovich E.P., Gorblyansky Yu.Yu., Ponomareva O.P. Assessment of cognitive status of employees as indicator of early health disorders. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(9):656-656. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-656-657>
32. Чернов О.Э., Алексеев С.А., Колягин В.Я. Медико-психологическое обеспечение безопасности профессиональной деятельности работников локомотивных бригад. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017;(7):3-8. Tchernov O.E., Alexeyev S.A., Kolyagin V.Y. Medical and psychologic background for safety of occupational activity of locomotive crew members. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;(7):3-8. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29822855
33. Vig KD, Mason JE, Carleton RN, Asmundson GJG, Anderson GS, Groll D. Mental health and social support among public safety personnel. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(6):427-433. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa129>
34. Горблянский Ю.Ю., Понамарева О.П., Понамарева Е.П., Во-лынская Е.И. Современные представления о профессиональном выгорании в медицине труда. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020;(4):244-249. Gorblyansky Y.Y., Ponomareva O.P., Kontorovich E.P., Volynskaya E.I. Modern concepts of professional burnout in occupational medicine. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020;(4):244-249. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-4-244-249>
35. Горблянский Ю.Ю., Конторович Е.П., Понамарева О.П., Во-лынская Е.И., Крищенко В.Н. Психосоциальные производственные факторы и риск нарушений здоровья медицинских работников (тематический обзор). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):27-36. Gorblyansky Y.Y., Kontorovich E.P., Ponomareva O.P., Volynskaya E.I., Krishchenko V.N. Psychosocial occupational factors and the risk of health issues in healthcare workers (thematic review). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):27-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-3-27-36>
36. Понамарева О.П., Конторович Е.П., Заболотникова Д.А. Комплексная профилактика профессионального выгорания у педагогов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018;(7):27-33. Ponomareva O.P., Kontorovich E.P., Zabolotnikova D.A. Comprehensive prevention of occupational burnout of teachers. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(7):27-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-7-27-33>
37. Diekmann K, Böckelmann I, Karlsen HR, Lux A, Thielmann B. Effort-Reward Imbalance, Mental Health and Burnout in Occupational Groups That Face Mental Stress. *J Occup Environ Med*. 2020;62(10):847-852. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001978>
38. Гарипова Р.В., Берхеева З.М., Кузьмина С.В. Оценка вероятности формирования у медицинских работников синдрома профессионального выгорания. *Вестник современной клинической медицины*. 2015;8(2):10-15. Garipova R.V., Berkheeva Z.M., Kuzmina S.V. Assessment of the probability of formation of professional burnout syndrome in medical workers. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2015;8(2):10-15. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23365618
39. Saade S, Parent-Lamarche A, Bazarbachi Z, Ezzeddine R, Ariss R. Depressive symptoms in helping professions: a systematic review of prevalence rates and work-related risk factors. *Int Arch Occup Environ Health*. 2022;95(1):67-116. <https://doi.org/10.1007/s00420-021-01783-y>
40. Qi G, Yuan P, Qi M, Hu X, Shi S, Shi X. Influencing Factors of High PTSD Among Medical Staff During COVID-19: Evidences From Both Meta-analysis and Subgroup Analysis. *Saf Health Work*. 2022;13(3):269-278. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2022.06.003>
41. Luceño-Moreno L, Talavera-Velasco B, García-Albuérne Y, Martín-García J. Symptoms of Posttraumatic Stress, Anxiety, Depression, Levels of Resilience and Burnout in Spanish Health Personnel during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15):5514. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155514>
42. Roberts NJ, McAloney-Kocaman K, Lippiett K, Ray E, Welch L, Kelly C. Levels of resilience, anxiety and depression in nurses working in respiratory clinical areas during the COVID pandemic. *Respir Med*. 2021;176:106219. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106219>
43. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e203976. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>
44. Chatterjee SS, Bhattacharyya R, Bhattacharyya S, Gupta S, Das S, Banerjee BB. Attitude, practice, behavior, and mental health impact of COVID-19 on doctors. *Indian J Psychiatry*. 2020;62(3):257-265. [https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_333\\_20](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_333_20)
45. Tsamakakis K, Rizos E, Manolis AJ, Chaidou S, Kymppouropoulos S, et al. COVID-19 pandemic and its impact on mental health of healthcare professionals. *Exp Ther Med*. 2020;19(6):3451-3453. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8646>
46. Chen S, Bonanno GA. Psychological adjustment during the global outbreak of COVID-19: A resilience perspective. *Psychol Trauma*. 2020;12(S1):S51-S54. <https://doi.org/10.1037/tra0000685>
47. Simms A, Fear NT, Greenberg N. The impact of having inadequate safety equipment on mental health. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(4):278-281. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa101>
48. Rangachari P, L Woods J. Preserving Organizational Resilience, Patient Safety, and Staff Retention during COVID-19 Requires a

- Holistic Consideration of the Psychological Safety of Healthcare Workers. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4267. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124267>
49. Vinkers CH, van Amelsvoort T, Bisson JI, Branchi I, Cryan JF, et al. Stress resilience during the coronavirus pandemic. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;35:12-16. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.05.003>
50. Friedrich MJ. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA*. 2017;317(15):1517. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3826>
51. LaMontagne AD, Martin A, Page KM, Reavley NJ, Noblet AJ, et al. Workplace mental health: developing an integrated intervention approach. *BMC Psychiatry*. 2014;14:131. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-131>
52. Griffiths KM, Bennett K, Walker J, Goldsmid S, Bennett A. Effectiveness of MH-Guru, a brief online mental health program for the workplace: A randomised controlled trial. *Internet Interv*. 2016;6:29-39. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2016.09.004>
53. Шитова И. Ю. Профессиональное здоровье педагога в Германии: проблемы и перспективы. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Социология. Педагогика. Психология*. 2013;26(65)2:99-112. Shitova I. Y. Professional health educator in Germany: problems and prospects. *Scientific Notes of Taurida National V. I. Vernadsky University. - Series: Issues of Secondary and Higher School Education*. 2013;26(65)2:99-112. (In Russ).
54. Ebert DD, Berking M, Thiart H, Riper H, Laferton JAC, et al. Restoring depleted resources: Efficacy and mechanisms of change of an internet-based unguided recovery training for better sleep and psychological detachment from work. *Health Psychol*. 2015;34S:1240-1251. <https://doi.org/10.1037/hea0000277>
55. Joosen MCW, Lugtenberg M, Arends I, van Gestel HJAWM, Schaapveld B, et al. Barriers and Facilitators for Return to Work from the Perspective of Workers with Common Mental Disorders with Short, Medium and Long-Term Sickness Absence: A Longitudinal Qualitative Study. *J Occup Rehabil*. 2022;32(2):272-283. <https://doi.org/10.1007/s10926-021-10004-9>
56. Andersen ME, Nielsen KM, Brinkmann S. Meta-synthesis of qualitative research on return to work among employees with common mental disorders. *Scand J Work Environ Health*. 2012;38(2):93-104. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3257>
57. de Groot S, Veldman K, Amick Iii BC, Bültmann U. Work functioning among young adults: the role of mental health problems from childhood to young adulthood. *Occup Environ Med*. 2022;79(4):217-223. <https://doi.org/10.1136/oemed-2021-107819>
58. Danielsson L, Fornazar R, Holmgren K, Lundgren Nilsson Å, Hensing G. Development and Construct Validity of the Work Instability Scale for People With Common Mental Disorders in a Sample of Depressed and Anxious Workers: A Rasch Analysis. *Rehabil Process Outcome*. 2020;9:1179572720936664. <https://doi.org/10.1177/1179572720936664>
59. Bondar J, Babich Morrow C, Gueorguieva R, Brown M, Hawrilenko M, et al. Clinical and Financial Outcomes Associated With a Workplace Mental Health Program Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2216349. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.16349>
60. Canu E, Agosta F, Barbieri A, Bernasconi MP, Cecchetti G, et al. Cognitive and behavioral features of a cohort of patients in COVID-19 post-acute phase. *J Neurol Sci*. 2021;429:117785. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117785>

#### Информация об авторах

**Конторович Елена Павловна**, к.м.н., доцент кафедры профпатологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [kontorovich@yandex.ru](mailto:kontorovich@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0050-5645>.

**Березина Зинаида Игоревна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической психологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [brighak\\_zinaida@mail.ru](mailto:brighak_zinaida@mail.ru).

**Горблянский Юрий Юрьевич**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой профпатологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [gorblyansky-profpatolog@yandex.ru](mailto:gorblyansky-profpatolog@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9107-7964>.

**Понамарева Оксана Петровна**, к.м.н., доцент кафедры профпатологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [oksanaponamareva@yandex.ru](mailto:oksanaponamareva@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0149-1281>.

#### Вклад авторов

Ю.Ю. Горблянский — разработка дизайна исследования, написание текста;

З.И. Березина, Е.П. Конторович — сбор материала, написание текста;

О.П. Понамарева — оформление библиографии, написание текста

#### Information about the authors

**Elena P. Kontorovich**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [kontorovich@yandex.ru](mailto:kontorovich@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0050-5645>.

**Zinaida I. Berezina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Occupational Pathology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [brighak\\_zinaida@mail.ru](mailto:brighak_zinaida@mail.ru).

**Yuri Yu. Gorblyansky**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Occupational Pathology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [gorblyansky-profpatolog@yandex.ru](mailto:gorblyansky-profpatolog@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9107-7964>.

**Oksana P. Ponamareva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [oksanaponamareva@yandex.ru](mailto:oksanaponamareva@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0149-1281>.

#### Authors' contribution

Y.Y. Gorblyansky — research design development, writing the text;

Z.I. Berezina, E.P. Kontorovich — data collection, writing the text;

O.P. Ponamareva — bibliography design, writing the text.

Поступила в редакцию / Received: 16.09.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 19.09.2022

Принята к публикации / Accepted: 22.10.2022

Оригинальная статья  
УДК 616-097: 615.371/372:616.155.32  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-116-120>

## Особенности функционирования В-2 лимфоцитов у больных общей вариабельной иммунной недостаточностью в поствакцинальном иммунитете к SARS-CoV-2

Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, М.В. Харитоновна

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия  
Автор, ответственный за переписку: Ирина Ивановна Андреева, [iai3012@rambler.ru](mailto:iai3012@rambler.ru).

**Аннотация.** Цель: характеристика В-2 лимфоцитов пациентов с ОБИН в процессе формирования поствакцинального ответа на пептидную вакцину против SARS-CoV-2. **Материалы и методы:** в группу исследования вошли 10 человек с диагнозом «ОБИН» из числа когорты пациентов с первичными иммунодефицитами, находящихся под наблюдением НИИ и кафедры клинической иммунологии и аллергологии РостГМУ. Для иммунопрофилактики COVID-19 использовали рекомбинантную пептидную вакцину, которую вводили внутримышечно в дозе 0,5 мл двукратно с интервалом в 21 день. Параметры иммунной системы оценивали до вакцинации, через 21 день после введения первой и второй доз и 72 дня после первой инъекции. Фенотипическую характеристику В-клеток периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии. **Результаты:** до вакцинации у пациентов с ОБИН количество В-клеток памяти с фенотипическим вариантом переключённых и непереключённых к синтезу антител ниже контрольных параметров практически здоровых доноров. Через 21 день после введения первой дозы по отношению к исходным значениям отмечено увеличение непереключённых и переключённых В-клеток памяти, плазмбластов, снижении доли В-регуляторных лимфоцитов. Через 21 день после второй инъекции выявлено увеличение общего пула В-2 лимфоцитов, наивных В-клеток, переключённых В-клеток памяти, плазмбластов. Через месяц указанная тенденция сохранялась. **Заключение:** в процессе формирования поствакцинального ответа на пептидную вакцину против SARS-CoV-2 у пациентов с ОБИН выявлена трансформация субпопуляционного состава В-лимфоцитов, в том числе в виде увеличения количества В2-лимфоцитов памяти.

**Ключевые слова:** В-лимфоциты памяти, ОБИН, SARS-CoV-2, поствакцинальный иммунитет.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитоновна М.В. Особенности функционирования В-2 лимфоцитов у больных общей вариабельной иммунной недостаточностью в поствакцинальном иммунитете к SARS-CoV-2. *Медицинский вестник Юга России.* 2023;14(2):116-120. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-116-120

## Features of the functioning of B-2 lymphocytes in patients with common variable immune deficiency in post-vaccination immunity to SARS-CoV-2

L.P. Sizyakina, I.I. Andreeva, M.V. Kharitonova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia  
Corresponding author: Irina I. Andreeva, [iai3012@rambler.ru](mailto:iai3012@rambler.ru).

**Annotation. Objective:** B-2 lymphocytes characteristic of patients with CVID in the process of forming a post-vaccination response to the peptide vaccine against SARS-CoV-2. **Materials and methods:** 10 people with CVID diagnosis were included in the study among a cohort of patients with primary immunodeficiency under the supervision of the Research Institute and the Department of Clinical Immunology and allergology of Rostov State Medical University. For the immunoprophylaxis of COVID-19, a recombinant peptide vaccine was used, which was administered intramuscularly at a dose of 0.5 ml twice with an interval of 21 days. The parameters of the immune system were evaluated before vaccination, then 21 days after the first and second doses and 72 days after the first injection. Phenotypic characteristic of peripheral blood B cells was performed by cytofluorimetry flow method. **Results:** before vaccination, the number of memory B cells with a phenotypic option of switched and un-switched to antibody synthesis at the patients with CVID was lower than the control parameters of practically healthy donors. 21 days after the administration of the first dose, an increase in un-switched and switched memory B cells, plasma blasts, and a decrease in the proportion of B-regulatory lymphocytes were noted in relation to the initial values. 21 days after the second injection, an increase in the total pool of B-2 lymphocytes, naive B cells, switched memory B cells, plasma blasts were revealed. A month later, this tendency continued. **Conclusion:** in the process of forming a post-vaccination response to the peptide vaccine

against SARS-CoV-2 in patients with CVID, a transformation of the subpopulation composition of B lymphocytes was revealed, as well as in the form of an increase in the number of memory B2 lymphocytes.

**Keywords:** memory B-lymphocytes, CVID, SARS-CoV-2, post-vaccination immunity.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V. Features of the functioning of B-2 lymphocytes in patients with common variable immune deficiency in post-vaccination immunity to SARS-CoV-2. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):116-120. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-116-120

### Введение

Одной из важных проблем современной клинической иммунологии являются врождённые ошибки иммунной системы (первичные иммунодефициты (ПИД)) — генетически обусловленная неполноценность иммунной системы [1,2]. Более половины всех ПИД приходится на дефекты антителообразования, среди которых доминирует общая варибельная иммунная недостаточность (ОВИН) [3,4,5]. В период пандемии SARS-CoV-2 проблемы контроля течения инфекционного процесса при ПИД приобрели особую актуальность [6]. В частности, пациенты с ОВИН (ПИД, связанного с нарушением формирования полноценного гуморального иммунного ответа и высокой восприимчивостью к инфекциям) требуют повышенного внимания при выборе тактики лечения для сведения к минимуму последствий инфицирования [7]. Между тем, по мере прогрессии пандемии стало ясно, что летальность среди пациентов с ПИД не отличалась от таковой в общей популяции, а фактором риска тяжёлого течения COVID-19 служат врождённые дефекты, обусловленные дисрегуляцией иммунного ответа. Среди ПИД гуморального звена наиболее уязвимой именно с этих позиций оказалась ОВИН: при этом варианте первичного иммунодефицита основной причиной смертности является нарушение регуляции иммунитета, а не инфекция [8,9,10]. Кроме того, отмечается, что при другом варианте ПИД гуморального звена (X-сцепленной агаммаглобулинемии) вероятность тяжёлого клинического течения COVID-19 ниже, чем при ОВИН, из-за отсутствия В-лимфоцитов и, соответственно, вклада этой клеточной популяции в развитие «цитокинового шторма» [11]. В этой связи особую актуальность приобрёл вопрос вакцинопрофилактики COVID-19 в когорте пациентов с ОВИН.

**Цель исследования** — характеристика В-2 лимфоцитов пациентов с ОВИН в процессе формирования поствакцинального ответа на пептидную вакцину против SARS-CoV-2.

### Материалы и методы

Под наблюдением состояли 10 пациентов с ОВИН (средний возраст —  $42 \pm 17$  лет), диагноз верифицирован в соответствии с критериями ESID и федеральными клиническими рекомендациями по диагностике пациентов с первичными иммунодефицитами гуморального звена. Все пациенты находились на поддерживающей терапии ВВИГ в дозе 0,4 г/кг массы тела, ежемесячно. Для иммунопрофилактики COVID-19 использовали рекомбинантную пептидную вакцину «ЭпиВак-Корона», состоящую из консервативных эпитопов S-белка, конъюгированных с носителем (фрагмент N-белка) SARS-CoV-2, адсорбированных на гидроксиде алюминия (регистрационный номер ЛП-006504). Вакцину вводили в соответствии с

инструкцией внутримышечно в дозе 0,5 мл двукратно с интервалом в 21 день. Параметры иммунной системы пациентов оценивали до вакцинации, через 21 день после введения первой дозы, через 21 день после второй инъекции и через 30 дней после этого срока. Фенотипическую характеристику В-клеток периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC 500, США). При анализе параметров В-лимфоцитов оценивали относительное (по отношению к общему числу лимфоцитов периферического кровотока) содержание В-2 лимфоцитов ( $CD3^-CD19^+CD5^-$ ) и их субпопуляций: наивных В-лимфоцитов ( $CD19^+CD27^-$ ), переключённых В-клеток памяти ( $CD19^+CD27^+IgD^-IgM^-$ ), непереключённых В-клеток памяти ( $CD19^+CD27^+IgD^+IgM^+$ ), регуляторных В-клеток ( $CD19^+CD24^+CD38^+$ ), плазмобластов ( $CD19^+CD27^+CD38^+$ ). Использовали соответствующие моноклональные антитела с различным набором цветных меток производства Beckman Coulter (США). Для оценки содержания в сыворотке крови специфических антител к SARS-CoV-2 использовали иммуноферментный анализ и тест-системы SARS-CoV-2-IgG, количественный-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест»), тест-системы N-CoV-2-IgG PS (ФБУН НИИЭМ им. Пастера), тест-системы SARS-CoV-2-IgG-Вектор (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»). Непосредственно перед вакцинацией и при каждом последующем визите при динамическом наблюдении за пациентами проводили исследование биологического материала верхних дыхательных путей (мазок из зева и носа) с использованием набора реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени COVID-2019 Amp. Для определения контрольных значений все перечисленные параметры иммунной системы оценивали при обследовании 10 практически здоровых доноров крови. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы STATISTICA 10.0 (США). Описание полученных результатов осуществляли с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха значений в виде 25 и 75 перцентилей, что в тексте представлено как Me [LQ; UQ]. Анализируемые показатели не имели нормального распределения (применяли критерий Шапиро-Уилко). Сравнительный анализ групп оценивали по критерию Вилкоксона. Достоверно значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Анализ данных по характеристике специфического гуморального иммунного ответа у пациентов группы наблюдения показал, что ни один из параметров оценки специфических антител (к пептидным антигенам вакцины, к N и S белкам SARS-CoV-2) не дал положительных результатов. В то же время нами была зафиксирована ди-

намика параметров функционирования В2-лимфоцитов в ответ на введение пептидных антигенов (табл.).

Следует отметить, что у пациентов с ОВИН до иммунизации при сопоставлении результатов иммунофенотипирования В-лимфоцитов в сравнении с соответствующими параметрами группы здоровых выявлено снижение относительного содержания В-2 лимфоцитов с фенотипами как непереклочённых, так и переклочённых В-клеток памяти, а также практически четырёхкратное снижение циркулирующих плазмабластов. Данные изменения служат одним из диагностических критериев ОВИН. При этом у наблюдаемой группы пациентов относительное число общего пула В-2 лимфоцитов, также как и наивных В-клеток находилось в пределах референсных значений, однако доля В-регуляторных клеток существенно превышала соответствующий параметр группы сравнения (табл.).

В ответ на введение первой дозы вакцины через 21 день у пациентов с ОВИН отмечалось статистически значимое в сравнении с исходным состоянием увеличение циркулирующих непереклочённых В-клетки памяти и в большей степени переклочённых В-клеток памяти,

а также плазмабластов при двукратном снижении доли В-регуляторных лимфоцитов (табл.).

Спектр изменений субпопуляционного состава В2-лимфоцитов через три недели после второй инъекции вакцины более разнообразен и состоял в увеличении относительного количества общего пула В-2 лимфоцитов, наивных В-клеток, В-клеток памяти с переключением синтеза иммуноглобулинов и плазмабластов при прогрессирующем снижении доли В-регуляторных клеток (табл.). Через месяц после данного срока наблюдения (72 дня после инициации поствакцинального иммунного ответа) отличия в сопоставлении с исходными параметрами состояли в увеличении числа переклочённых В-клеток памяти, плазмабластов и уменьшении числа В-регуляторных клеток. Сравнение данных субпопуляционного состава В-2 лимфоцитов пациентов с ОВИН в этот период с контрольными значениями практически здоровых демонстрирует различия в виде снижения относительного количества непереклочённых В-клеток памяти, как и в период до вакцинации. В то же время содержание В-клеток памяти с переключённым фенотипом превышает соответствующий показатель

Таблица / Table

**Динамика иммунофенотипических показателей В-2 лимфоцитов периферической крови в процессе формирования поствакцинального иммунитета у пациентов с ОВИН**  
*Dynamics of immunophenotypic parameters of В-2 lymphocytes in peripheral blood during the formation of post-vaccination immunity in patients with CVID*

Показатели <i>Indicators</i>	Результат <i>Result</i>				Контрольные значения <i>Control</i>
	До вакцинации <i>Before vaccination</i>	Через 21 день после первой дозы <i>21 days after first dose</i>	Через 21 день после второй дозы <i>21 days after second dose</i>	Через 72 дня после первой дозы <i>72 days after first dose</i>	
CD19+ CD5-, % (В-2 лимфоциты) <i>В-2 lymphocytes</i>	7,6 [2,9;10,6]	8,1 [2,5;12,9]	11,3** [2,5;12,9]	7,8 [2,1;11,6]	7,7 [4,5;9,5]
CD19+CD27-, % (наивные В-лимфоциты) <i>Naive В-lymphocytes</i>	4,3 [2,2;11,4]	6,6 [3,6;11,3]	8,6** [2,6;11,9]	4,7 [2,0;11,4]	5,7 [5,1;6,1]
CD19+CD27+IgD+IgM+ % (В-клетки памяти, непереклочённые) <i>Un-switched memory В cells</i>	*0,7 [0,5;1,1]	1,1** [0,6;1,7]	0,9 [0,4;1,1]	*0,7 [0,4;1,0]	1,15 [1,04;1,31]
CD19+CD27+IgD-IgM-, % В-клетки памяти переключённые <i>Switched memory В cells</i>	*0,17 [0,15;0,70]	*2,2** [1,1;3,70]	*3,7** [1,9;7,70]	*2,07** [1,26;3,29]	1,07 [0,86;1,29]
CD19+CD38+CD24+, % В-клетки регуляторные <i>Regulatory В cells</i>	*4,40 [2,8;5,52]	*2,12** [1,1;3,52]	*1,25** [0,9;2,92]	0,98** [0,72;1,54]	0,82 [0,60;1,04]
CD19+CD38+CD27+, % Плазмабласты <i>Plasmablasts</i>	*0,7 [0,5;2,4]	4,7 ** [2,1;5,9]	*7,7** [2,5;9,1]	5,1** [2,1;5,9]	5,7 [5,1;6,1]

**Примечание:** \*различия статистически значимы при  $p < 0,05$ , согласно критерию U-Манна-Уитни по сравнению с данными контрольной группы; \*\*различия статистически значимы при  $p < 0,05$  согласно критерию U-Манна-Уитни по сравнению с данными до вакцинации.

**Note:** \*differences are statistically significant at  $p < 0.05$  according to the U-Mann-Whitney test compared with the data of the control group; \*\*differences are statistically significant at  $p < 0.05$  according to the Mann-Whitney U-test compared with pre-vaccination data.

контрольной группы, а число плазмбластов и регуляторных В-клеток соответствует контрольным критериям.

Следует отметить, что, за исключением одного пациента, участники исследования, получившие полный курс вакцинации ЭпиВакКороны, не имели клинической манифестации респираторных инфекций в течение года наблюдения. Один человек перенес новую коронавирусную инфекцию после тесного внутрисемейного контакта через неделю после введения второй дозы вакцины. Через 6 недель от манифестации клинической картины COVID-19 у пациента были детектированы специфические антитела к антигенам SARS-CoV-2 класса М в значениях КП 4,73, а также специфические IgG в количестве 43 ВАУ. Через 4 месяца соответствующие параметры составили 3,55 (КП IgM) и 487 ВАУ (IgG).

### Обсуждение

Наши данные переключаются с опубликованными исследованиями, подтверждающими целесообразность попыток воздействия на иммунную систему пациентов с ОВИН посредством РНК-вакцин [12]. В отличие от приведённых примеров в нашей работе для профилактики COVID-19 была использована рекомбинантная вакцина, содержащая в том числе пептидный компонент N-белка, предполагающий вовлечение в развитие поствакцинального иммунитета клеточного звена, что принципиально в случае формирования противовирусного иммунитета в условиях генетического дефекта антителогенеза. ИФА-диагностика специфических антител в поствакцинальном иммунном ответе в нашем исследовании показала отрицательные результаты. Эти данные не противостоят литературным, описывающим возможность специфического ответа у пациентов с ОВИН в ответ на инфицирование SARS-CoV-2, в отличие от поствакцинального гуморального иммунитета [13]. Между тем, нам удалось проследить динамику вовлечённости В2-лимфоцитов в ответ на пептидную вакцину. Реакция В-клеток на вакцинацию проявлялась увеличением количества циркулирующих В2-лимфоцитов памяти, в том числе с фенотипическим вариантом переключённых для синтеза различных

изотипов иммуноглобулинов. Также продемонстрирована вероятность увеличения плазмбластов — непосредственных предшественников антителопродукции в ответ на введение вакцины. Ещё одним результатом проведённого анализа данных служит демонстрация того факта, что процент переключённых В-клеток памяти у пациентов с течением времени может меняться. Наши выводы совпадают с рекомендациями ряда авторов о необходимости уже после установления диагноза ОВИН продолжать оценивать иммунофенотипические характеристики В-клеток в силу возможной вариабельности переключения клеток памяти [14, 15]. Логично предположить, что предварительная стимуляция пептидными антигенами в период вакцинации участника исследования, заболевшего COVID-19, имела значение в направленности дифференцировки В-2 лимфоцитов в условиях последующего контакта с вирусом, обеспечила возможность развития специфического иммунного ответа по гуморальному типу у пациента с ОВИН. Наши выводы переключаются с мнением Quinti I., Locatelli F., Carsetti R. о том, что вовлечённость факторов врожденного иммунного ответа на вирусную экспансию приводит к инициации регуляторных механизмов, индуцирующих полноценный ответ даже в условиях исходной дисфункции иммунной системы. То обстоятельство, что уровень специфических антител у переболевших после вакцинации значимо возрастает, по мнению авторов, доказывает факт созревания В-клеток памяти у пациентов с ОВИН и в процессе поствакцинального ответа [16].

### Заключение

В процессе формирования поствакцинального ответа на пептидную вакцину против SARS-CoV-2 у пациентов с первичным иммунодефицитом гуморального звена (общевариабельной иммунной недостаточностью) происходит трансформация субпопуляционного состава В-лимфоцитов в виде увеличения количества циркулирующих В2-лимфоцитов памяти, в том числе с фенотипическим вариантом переключённых к синтезу различных классов иммуноглобулинов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cansever M, Patiroglu T. Retrospective evaluation of patients with humoral immune deficiency. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2018;25(1):0115–0121.
2. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96–128. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>
3. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for CVID. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(2):183–6. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.875274>
4. Abbott JK, Gelfand EW. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):637–58. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.009>
5. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38–59. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>
6. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG; UK PIN COVID-19 Consortium. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):870–875.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.620>
7. Ballegaard V, Permin H, Katzenstein TL, Marquart HV, Schejbel L. Long-term follow-up on affinity maturation and memory B-cell generation in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2013;33(6):1067–77. <https://doi.org/10.1007/s10875-013-9893-2>
8. Bucciol G, Tangye SG, Meyts I. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: lessons learned. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(6):648–656. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001062>
9. Jones JM, Faruqi AJ, Sullivan JK, Calabrese C, Calabrese LH. COVID-19 Outcomes in Patients Undergoing B Cell Depletion Therapy and Those with Humoral Immunodeficiency

- States: A Scoping Review. *Pathog Immun.* 2021;6(1):76-103.  
<https://doi.org/10.20411/pai.v6i1.435>
10. Long A, Kleiner A, Looney RJ. Immune dysregulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):70-80.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.001>
11. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):211-213.e4.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.013>
12. Goudouris ES, Pinto-Mariz F, Mendonça LO, Aranda CS, Guimarães RR, et al. Outcome of SARS-CoV-2 Infection in 121 Patients with Inborn Errors of Immunity: A Cross-Sectional Study. *J Clin Immunol.* 2021;41(7):1479-1489.  
<https://doi.org/10.1007/s10875-021-01066-8>
13. Pulvirenti F, Fernandez Salinas A, Milito C, Terreri S, Piano Mortari E, et al. B Cell Response Induced by SARS-CoV-2 Infection Is Boosted by the BNT162b2 Vaccine in Primary Antibody Deficiencies. *Cells.* 2021;10(11):2915.  
<https://doi.org/10.3390/cells10112915>
14. Barbosa RR, Silva SL, Silva SP, Melo AC, Pereira-Santos MC, et al. Reduced BAFF-R and increased TACI expression in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2014;34(5):573-83.  
<https://doi.org/10.1007/s10875-014-0047-y>
15. Kraljevic K, Wong S, Fulcher DA. Circulating phenotypic B-1 cells are decreased in common variable immunodeficiency and correlate with immunoglobulin M levels. *Clin Exp Immunol.* 2013;171(3):278-82.  
<https://doi.org/10.1111/cei.12008>
16. Quinti I, Locatelli F, Carsetti R. The Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination: Insights Learned From Adult Patients With Common Variable Immune Deficiency. *Front Immunol.* 2022;12:815404.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.815404>

#### Информация об авторах

**Сизякина Людмила Петровна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [msiziakina@mail.ru](mailto:msiziakina@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

**Андреева Ирина Ивановна**, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [iai3012@rambler.ru](mailto:iai3012@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

**Харитоновна Мария Владимировна**, к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; [mari.kharitonova.80@mail.ru](mailto:mari.kharitonova.80@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>

#### Вклад авторов

Л.П. Сизякина — разработка концепции и дизайна исследования;

М.В. Харитоновна — получение и обработка данных;

И.И. Андреева — анализ данных и написание текста рукописи.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Lyudmila P. Sizyakina**, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [msiziakina@mail.ru](mailto:msiziakina@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

**Irina I. Andreeva**, Dr. Sci. (Med.), professor of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [iai3012@rambler.ru](mailto:iai3012@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

**Maria V. Kharitonova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; [mari.kharitonova.80@mail.ru](mailto:mari.kharitonova.80@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>

#### Authors' contribution

L.P. Sizyakina — development of the concept and design of the study;

M.V. Kharitonova — obtaining and analysis of the data;

I.I. Andreeva — writing the text of the manuscript.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 15.04.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 11.05.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 16.05.2023