



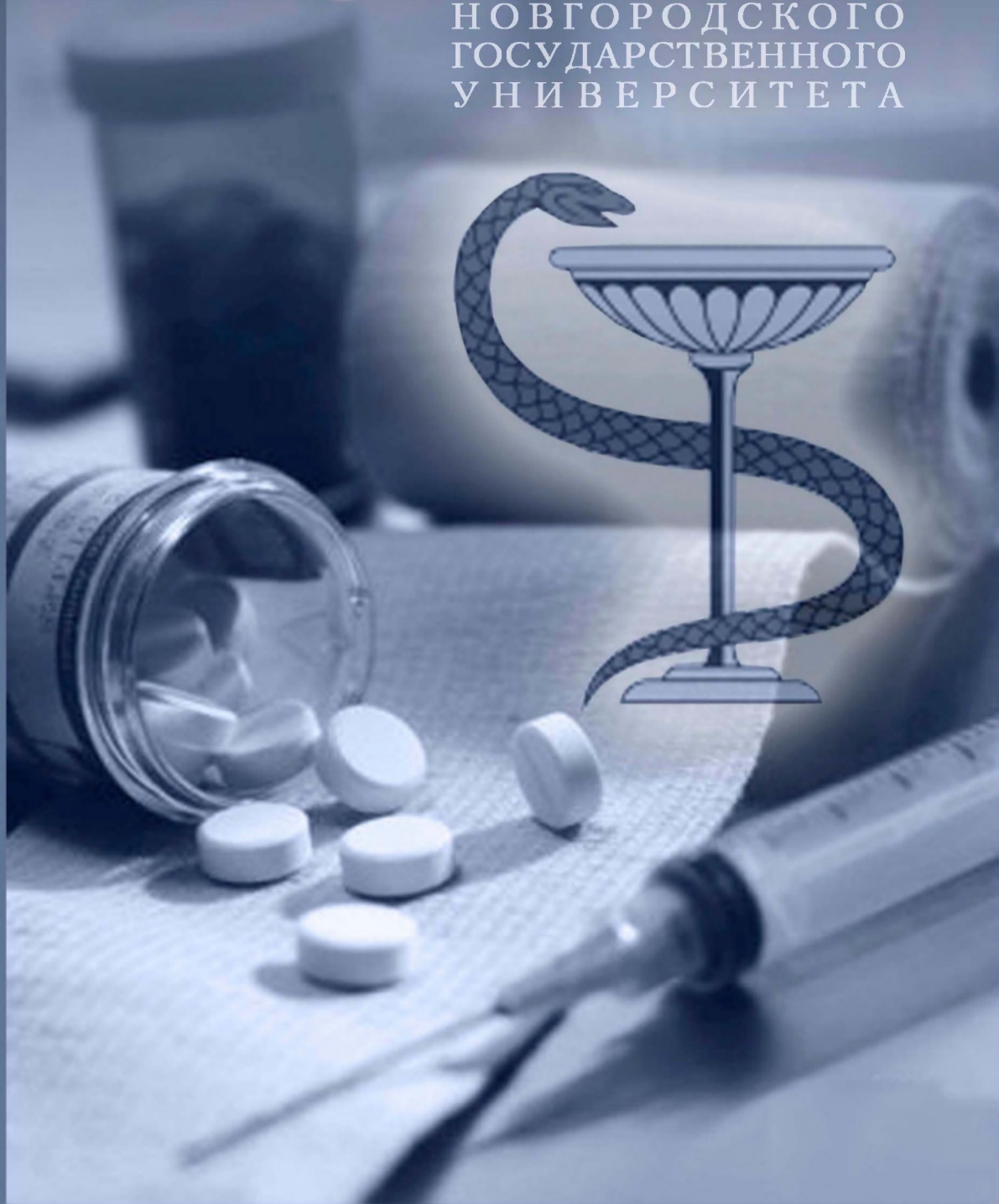
СЕРИЯ
МЕДИЦИНСКИЕ
НАУКИ

ВЕЛИКИЙ
НОВГОРОД

4(142)'2025

ВЕСТНИК ВЕСЛНИК

НОВГОРОДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
УНИВЕРСИТЕТА





НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ И ПРИКЛАДНОЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2076-8052

Серия «МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ»

4 (142) / 2025

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ЕФРЕМЕНКОВ АНДРЕЙ БОРИСОВИЧ, д.т.н., доц.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ФИХТНЕР ОКСАНА АНАТОЛЬЕВНА, д.э.н., доц.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ПРОШИНА Л. Г., д.м.н., проф.,
научный редактор (Великий Новгород)

АРХИПОВ Г. С., д.м.н., проф. (Великий Новгород)

БЕЛЯКОВ Н. А., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

ВЕБЕР В. Р., академик РАН, д.м.н., проф.
(Великий Новгород)

ГЕНДЛИН Г. Е., д.м.н., проф. (Москва)

ЕГОРОВА И. А., д.м.н., доцент (Санкт-Петербург)

КАРЕВ В. Е., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

КЕРИМКУЛОВА А. С., д.м.н., проф.
(Астана, Казахстан)

КОВАЛЕНКО Л. В., д.м.н., проф. (Сургут)

КОТОВ А. В., д.м.н., проф. (Москва)

ЛОБЗИН Ю. В., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

МАЗУРОВ В. И., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

МЕДИК В. А., член-корр. РАН, д.м.н., проф.
(Великий Новгород)

МОВЧАН К. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

НАСЫРОВ Р. А., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

РАДЗИНСКИЙ В. Е., член-корр. РАН, д.м.н., проф.
(Москва)

ОКОНЕНКО Т. И., д.м.н., доцент
(Великий Новгород)

СОФРОНОВ Г. А., академик РАН, д.м.н., проф.
(Санкт-Петербург)

СУЛИМАНОВ Р. А., д.м.н., проф. (Великий Новгород)

ТРЕЗУБОВ В. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

ТРОФИМОВА Т. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

ТУРГУНОВ Е. М., д.м.н., проф. (Караганда, Казахстан)

ЧУЛКОВ В. С., д.м.н., доцент (Великий Новгород)

Учредитель и издатель –

Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Новгородский государственный университет
имени Ярослава Мудрого»

Адрес издателя и редакции:

173003, Россия, Великий Новгород,
ул. Большая Санкт-Петербургская, 41, ауд. 1308
Факс: +7(8162)974526; Тел.: +7(8162)338830
E-mail: vestnik@novsu.ru

<https://vestnovsu.elpub.ru/>

**ВЕСТНИК НОВГОРОДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА**
4 (142) / 2025

Оригинал-макет подготовлен редакцией
журнала «Вестник НовГУ»
Верстка Т. С. Григорьева
Редактор перевода К. А. Мазурова
Художественное оформление В. В. Попович
Дизайн обложки И. А. Чижикина

Свидетельство ПИ № 77-17766 от 10.03.2004
Министерства Российской Федерации
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций

Периодичность: 4 номера в год

Подписано в печать 29.12.2025

Дата выхода 30.12.2025

Формат 60×84 1/8. Печать офсетная.

Тираж 500 экз. Усл. печ. л. 20,46. Уч.-изд. л. 11,55.
Свободная цена.

Отпечатано: ИП Волков А. Е.,
394086, Россия, Воронеж, ул. Любы Шевцовой, 34



(16+)

© Вестник НовГУ, 2025



EDITOR-IN-CHIEF

EFREMENKOV ANDREY B.,
Dr of Engineering, Assoc. Prof.

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

FIKHTNER OXANA A., Dr of Economics, Assoc. Prof.

EDITORIAL BOARD:

PROSHINA L. G., DM, Prof.,
Science Editor (Veliky Novgorod)

ARKHIPOV G. S., DM, Prof. (Veliky Novgorod)

BELYAKOV N. A., Member of Russian Academy of
Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

VEBER V. R., Member of Russian Academy of
Sciences, DM, Prof. (Veliky Novgorod)

GENDLIN G. E., DM, Prof. (Moscow)

EGOROVA I. A., DM, Assoc. Prof. (Saint Petersburg)

KAREV V. V., DM, Prof. (Saint Petersburg)

KERIMKULOVA A. S., DM, Prof. (Astana,
Kazakhstan)

KOVALENKO L. V., DM, Prof. (Surgut)

KOTOV A. V., DM, Prof. (Moscow)

LOBZIN Yu. V., Member of Russian Academy of
Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

MAZUROV V. I., Member of Russian Academy of
Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

MEDIK V. A., Corresponding Member of Russian
Academy of Sciences, DM, Prof. (Veliky Novgorod)

MOVCHAN K. N., DM, Prof. (Saint Petersburg)

NASYROV R. A., DM, Prof. (Saint Petersburg)

OKONENKO T. I., DM, Assoc. Prof.
(Veliky Novgorod)

RADZINSKY V. E., Corresponding Member of
Russian Academy of Sciences, DM, Prof. (Moscow)

SOFRONOV G. A., Member of Russian Academy of
Sciences, DM, Prof. (Saint Petersburg)

SULIMANOV R. A., DM, Prof. (Veliky Novgorod)

TREZUBOV V. N., DM, Prof. (Saint Petersburg)

TROFIKOVA T. N., DM, Prof. (Saint Petersburg)

TURGUNOV E. M., DM, Prof. (Karaganda,
Kazakhstan)

CHULKOV V. S., DM, Assoc. Prof. (Veliky Novgorod)

Founder and Publisher – Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher Education
"Yaroslav-the-Wise Novgorod State University"

Postal address of Publisher and Editorial Staff:

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University,
Russia, 173003, Veliky Novgorod,
ul. Bolshaya Sankt-Peterburgskaya, 41, room 1308
Fax: +7(8162)974526; Tel.: +7(8162)338830
E-mail: vestnik@novsu.ru

<https://vestnovsu.elpub.ru/>

VESTNIK OF NOVGOROD STATE UNIVERSITY
4 (142) / 2025

Camera-ready copy is prepared by the Journal
Vestnik NovSU Editorial Staff
Layout T. S. Grigoreva
Translation editor K. A. Mazurova
Art work V. V. Popovich
Cover design I. A. Chizhikova

Printed publication license no. 77-17766
of 10 March, 2004, issued by Ministry
of the Russian Federation for Affairs of the Press,
Television and Radio Broadcasting and Mass
Communication Media

The journal is published quarterly.

Signed to print on 29.12.2025
Publication date 30.12.2025
Sheet size 60×84 1/8. Offset printing.
Number of printed copies: 500.
Conventionally printed sheet 20.46. Free price.

Printed by IE Volkov A. E.
Russia, 394052, Voronezh,
ul. Luby Shevtsovoy, 34



(16+)
© Vestnik NovSU, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Обращение к читателям</i>	529
------------------------------	-----

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

<i>Кашаева М. Д., Дюков Д. С. Морфофункциональная характеристика желчных протоков и их изменения при холестазах</i>	534
<i>Шумихина Г. В., Корепанова Ю. Б., Васильев Ю. Г., Яковлев А. А., Титова И. В., Прошина Л. Г. Морфологические изменения в сердце при экспериментальном аспирационном повреждении</i>	545

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

<i>Ермилов В. Е., Ершевская А. Б., Румянцев Е. Е., Матюшкина С. Д. Гигантоклеточный гепатит: патоморфология и трудности диагностики</i>	554
<i>Наливкина Н. А., Чирский В. С., Коваленко А. Н., Затворницкий Л. Е. Морфологические критерии диагностики непосредственных причин смерти у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции</i>	566

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

<i>Исаев Т. И., Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Иванников С. Е., Зинин В. Н. Ранняя преэклампсия: особенности клиники, диагностики, лечения, материнские неонатальные исходы</i>	573
<i>Осиков М. В., Грекова И. В. Влияние мелатонина в составе ректальных суппозиторий на показатели окислительного стресса при TNBS-индуцированном колите</i>	587
<i>Ткаченко А. А., Вашукова Е. С., Тапильская Н. И., Готов А. С. Особенности патогенетических механизмов эндометриоза, связанные с рецептивностью эндометрия</i>	603

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

<i>Антропова Г. А., Оконенко Т. И. Ассортимент лекарственных препаратов и особенности практического применения при мукормикозе</i>	619
<i>Глуценко В. В., Иванов И. В. Клинический случай постковидного синдрома при ковид-ассоциированном лимбическом энцефалите</i>	631

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

<i>Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Мордовина И. И., Синюкова Т. А., Кудринских И. А. Эпистаз генов гемостаза и фолатного цикла при задержке роста плода и ранней преэклампсии</i>	642
--	-----

<i>Ларина Н. Г., Сеченева Л. В.</i> Таргетная терапия муковисцидоза у пациента 15 лет (клинический случай)	659
<i>Холименко И. М., Конопля А. А., Холименко Н. М., Шатохин М. Н., Кравцов А. Ю.</i> Нарушения врожденного иммунитета при гестационном остром пиелонефрите	667
<i>Цветкова Н. В., Случанко Е. И.</i> Оценка результативности данных мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике спонтанного разрыва опухоли надпочечника	683

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

<i>Пантелеев Е. В., Матвеев С. В.</i> Метод адаптируемой мануальной терапии в персонализации реабилитационного лечения у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника	688
<i>Требования к публикации статей в научном журнале «Вестник НовГУ»</i>	698

CONTENTS

<i>Address to readers</i>	529
---------------------------	-----

HUMAN ANATOMY

<i>Kashaeva M. D., Dyukov D. S.</i> Morphofunctional characteristics of bile ducts and their changes in cholestasis	534
<i>Shumikhina G. V., Korepanova Yu. B., Vasilyev Yu. G., Yakovlev A. A., Titova I. V., Proshina L. G.</i> Morphological changes in the heart in experimental aspiration injury	545

PATHOLOGIC ANATOMY

<i>Ermilov V. E., Ershevskaya A. B., Rumyantsev Ye. Ye., Matyushkina S. D.</i> Giant cell hepatitis: pathomorphology and diagnostic challenges	554
<i>Nalivkina N. A., Chirsky V. S., Kovalenko A. N., Zatvornicky L. E.</i> Morphological criteria for diagnosing the immediate causes of death in patients with generalized forms of meningococcal infection	566

PATHOPHYSIOLOGY

<i>Isaev T. I., Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Ivannikov S. E., Zinin V. N.</i> Early preeclampsia: features of clinical presentation, diagnosis, treatment, and maternal–neonatal outcomes	573
<i>Osikov M. V., Grekova I. V.</i> Effect of melatonin in rectal suppositories on oxidative stress parameters in TNBS-induced colitis	587
<i>Tkachenko A. A., Vashukova E. S., Tapilskaya N. I., Glotov A. S.</i> Features of the pathogenetic mechanisms of endometriosis associated with endometrial receptivity	603

PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY

<i>Antropova G. A., Okonenko T. I.</i> Assortment of medicinal preparations and features of practical use in mucormycosis	619
<i>Glushchenko V. V., Ivanov I. V.</i> A clinical case of post-covid syndrome in covid-associated limbic encephalitis	631

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

<i>Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Mordovina I. I., Sinyukova T. A., Kudrinskikh I. A.</i> Epistasis of hemostasis and folate cycle genes in fetal growth restriction and early-onset preeclampsia	642
---	-----

<i>Larina N. G., Secheneva L. V.</i> Targeted therapy for cystic fibrosis in a 15-year-old patient (clinical case)	659
<i>Kholimenko I. M., Konoplya A. A., Kholimenko N. M., Shatokhin M. N., Kravtsov A. Yu.</i> Disturbances of innate immunity in gestational acute pyelonephritis	667
<i>Tsvetkova N. V., Sluchanko Ye. I.</i> Assessment of the effectiveness of multislice computed tomography data in the diagnosis of spontaneous adrenal tumor rupture	683

REHABILITATION MEDICINE

<i>Panteleev E. V., Matveev S. V.</i> Adaptable manual therapy method in personalizing rehabilitation treatment for patients with degenerative-dystrophic spinal diseases	688
<i>Requirements for publishing articles in the scientific journal "Vestnik NovSU"</i>	698

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

Уважаемые коллеги, дорогие читатели и авторы статей журнала!

Рады приветствовать вас на страницах нового номера, посвященного актуальным вопросам медицины. Перед вами очередной номер научно-практического журнала «Вестник НовГУ», серия «Медицинские науки», который издает Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого.

Позвольте поздравить вас с выходом нового выпуска нашего журнала, прочно занимающего свою нишу в профессиональном медицинском сообществе. Он продолжает развиваться как авторитетная площадка для публикации результатов исследований, обмена опытом и профессионального общения врачей, преподавателей и ученых различных специальностей.

Настоящий выпуск посвящен актуальным вопросам современной медицины и отличается широким тематическим спектром, а также разнообразием авторского состава. Особенно отрадно отметить активное участие молодых исследователей, аспирантов и ординаторов, которые всё более уверенно заявляют о себе в научном пространстве. Их стремление к исследовательской деятельности, готовность осваивать современные методы и представлять результаты своих работ в авторитетном научном издании свидетельствуют о преемственности поколений и устойчивом развитии медицинской науки.

Журнал «Вестник НовГУ» является рецензируемым изданием, где каждый материал проходит тщательное экспертное обсуждение. Контроль за качеством публикуемых статей осуществляет штат компетентных рецензентов и редакторов под руководством профессиональной редакционной коллегии. Такая система научного рецензирования позволяет поддерживать высокий уровень публикуемых материалов и способствует формированию доверия к журналу со стороны научного и клинического сообщества. Миссия журнала – знакомить читателей с достижениями отечественной и зарубежной медицинской науки, представлять современные клинические рекомендации, способствовать формированию культуры доказательной медицины и создавать пространство для содержательной научной дискуссии.

В текущем выпуске рассматривается обширный спектр вопросов, включающий как фундаментальные морфологические исследования, так и клинко-экспериментальные и клинические работы. Номер открывает статья, посвященная морфофункциональной характеристике желчных протоков и их изменениям при холестазах. Учёные из Великого Новгорода демонстрируют большое количество вариантов анатомического строения и расположения желчных протоков, показывают

зависимость их топографии от формы двенадцатиперстной кишки и возраста пациентов, что имеет важное практическое значение для совершенствования диагностики и планирования хирургических вмешательств в билиарной системе.

Особый интерес представляет работа коллектива исследователей из Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург), посвященная морфологическим критериям диагностики непосредственных причин смерти у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции. Авторы детализируют морфологические признаки синдрома Уотерхауса–Фридериксена, инфекционно-токсического шока и отека головного мозга, что способствует более точной посмертной диагностике и углубленному пониманию патогенеза генерализованных форм менингококковой инфекции.

Большое внимание в номере уделено вопросам акушерства и перинатальной медицины. В работе научного коллектива из Сургута рассматриваются особенности клинического течения, диагностики, лечения и исходов родов при раннем развитии преэклампсии при одноплодной беременности. Авторы акцентируют внимание на том, что гипертензивные расстройства во время беременности по-прежнему остаются одной из ведущих причин материнской заболеваемости и смертности (около 14% случаев по общемировым показателям), и доказывают важность своевременной диагностики и комплексного ведения данной категории пациенток.

Интересные результаты представлены исследовательской группой Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск), изучавшей влияние мелатонина в составе оригинальных ректальных суппозиториях на показатели окислительного стресса при экспериментальном колите, индуцированном 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS-ИК). Полученные данные свидетельствуют об эффективности мелатонина при TNBS-индуцированном колите и открывают перспективы для дальнейшего изучения и возможного включения ректальных суппозиториях с мелатонином в схемы комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника.

Уважаемые коллеги, выражаем искреннюю благодарность всем авторам за представленные материалы, интересные исследования и значимые научные результаты. Публикация работ в журнале «Вестник НовГУ» серии «Медицинские науки» способствует профессиональному росту авторов, развитию научного потенциала медицинского сообщества и передаче знаний молодым специалистам. Обмен опытом на страницах журнала помогает укреплять межрегиональные и межведомственные связи, формировать единое научно-образовательное пространство и в конечном счете способствует повышению качества медицинской помощи населению.

Приглашаем постоянных и новых авторов к сотрудничеству, представлению актуальных, оригинальных и клинически значимых исследований. Убеждены, что совместными усилиями мы сможем и далее развивать наш журнал, укреплять его научный авторитет и вносить достойный вклад в развитие медицинской науки и здравоохранения. Ждем ваши материалы по адресу электронной почты журнала vestnik@novsu.ru.

Член редакционной коллегии журнала «Вестник НовГУ»,
директор медицинского института НовГУ,
доктор медицинских наук

Василий Сергеевич Чулков

ADDRESS TO READERS

Dear colleagues, dear readers, and authors of the journal!

We are pleased to welcome you to the pages of a new issue devoted to topical problems in medicine. You are holding the latest issue of the scientific and practical journal “Vestnik NovSU”, series “Medical Sciences”, published by Yaroslav-the-Wise Novgorod State University.

Allow us to congratulate you on the release of this new issue of our journal, which has firmly established its niche within the professional medical community. It continues to develop as an authoritative platform for publishing research findings, exchanging experience, and fostering professional communication among physicians, educators, and researchers from various specialties.

This issue is dedicated to pressing issues in modern medicine and is distinguished by its broad thematic scope and the diversity of its authorship. It is particularly gratifying to note the active participation of young researchers, postgraduate students, and medical residents, who are increasingly confident in asserting themselves within the scientific community. Their commitment to research activities, readiness to master modern methodologies, and willingness to present the results of their work in a reputable scientific journal testify to generational continuity and the sustainable development of medical science.

“Vestnik NovSU” is a peer-reviewed journal in which each submission undergoes thorough expert evaluation. Quality control of published articles is ensured by a team of competent reviewers and editors under the guidance of a professional editorial board. This system of scientific peer review helps maintain a high standard of published materials and fosters trust in the journal among the scientific and clinical communities. The mission of the journal is to familiarize readers with the achievements of domestic and international medical science, present up-to-date clinical guidelines, promote a culture of evidence-based medicine, and create a space for meaningful scientific discussion.

The current issue addresses a wide range of topics, including fundamental morphological research as well as clinical-experimental and clinical studies. The issue opens with an article devoted to the morphofunctional characteristics of the bile ducts and their changes in cholestasis. Researchers from Veliky Novgorod demonstrate numerous variants of the anatomical structure and localization of the bile ducts and reveal the dependence of their topography on the shape of the duodenum and the age of patients. These findings are of significant practical importance for improving diagnostic approaches and planning surgical interventions in the biliary system.

Of particular interest is a study conducted by a team of researchers from the S. M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg), focusing on morphological criteria for diagnosing the immediate causes of death in patients with generalized forms of meningococcal infection. The authors provide a detailed description of the morphological features of Waterhouse-Friderichsen syndrome, infectious-toxic shock, and cerebral edema, contributing to more accurate postmortem diagnosis and a deeper understanding of the pathogenesis of generalized meningococcal infection.

Considerable attention in this issue is devoted to obstetrics and perinatal medicine. A research group from Surgut examines the clinical course, diagnostic approaches, treatment, and outcomes of childbirth in cases of early-onset preeclampsia in singleton pregnancies. The authors emphasize that hypertensive disorders during pregnancy remain one of the leading causes of maternal morbidity and mortality (accounting for approximately 14% of cases worldwide) and demonstrate the importance of timely diagnosis and comprehensive management of this patient population.

Interesting results are presented by a research group from South Ural State Medical University (Chelyabinsk), who investigated the effects of melatonin as part of original rectal suppositories on oxidative stress parameters in experimental colitis induced by 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS-induced colitis). The obtained data indicate the effectiveness of melatonin in TNBS-induced colitis and open prospects for further research and potential inclusion of melatonin-containing rectal suppositories in comprehensive treatment regimens for inflammatory bowel diseases.

Dear colleagues, we express our sincere gratitude to all authors for their submitted materials, engaging research, and significant scientific results. Publication in the journal “Vestnik NovSU”, series “Medical Sciences”, contributes to the professional growth of authors, the development of the scientific potential of the medical community, and the transfer of knowledge to young specialists. The exchange of experience on the pages of the journal helps strengthen interregional and interdepartmental cooperation, form a unified scientific and educational space, and ultimately improve the quality of medical care.

We invite both long-standing and new authors to collaborate with us and submit relevant, original, and clinically significant research. We are confident that through joint efforts we will continue to develop our journal, strengthen its scientific authority, and make a worthy contribution to the advancement of medical science and healthcare. We look forward to receiving your submissions at the journal’s email address: vestnik@novsu.ru.

Member of the editorial board of “Vestnik NovSU”,
Director of the Medical Institute of NovSU,
Doctor of Medical Sciences

Vasily S. Chulkov

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 616.367:616.36-008.811.6

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).534-544

Поступила в редакцию / Received 28.04.2025

ГРНТИ 34.39.33+76.29.34

Специальность ВАК 3.3.1.

Принята к публикации / Accepted 16.05.2025

Научная статья

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ХОЛЕСТАЗАХ

Кашаева М. Д., Дюков Д. С.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация. Проведено изучение морфологического строения желчных протоков у 78 трупов людей различного возраста и пола, изучены варианты топографии органов, сосудисто-нервных пучков и клетчаточных пространств гепатобилиарной зоны, особенностей телосложения, изучены возрастные характеристики, варианты анатомического строения и гистологии желчных протоков в норме и при доброкачественных холестазах. Проведен анализ клинических данных 130 пациентов с холестазом, проходивших лечение в профильных отделениях города Великого Новгорода. Выявлено большое количество вариантов анатомического строения и расположение желчных протоков, наблюдается зависимость топографии протоков от формы двенадцатиперстной кишки и возраста пациентов, что может иметь большое значение в диагностике и оперативных вмешательствах. При гистологическом анализе найдена зависимость выраженности деструктивных нарушений и разрастания фиброзной ткани от длительности холестаза. При сроках 7–10 дней идет активная пролиферация желчных протоков, позже развивается их деструкция и цирротические процессы. Выявленные особенности морфологии протоков необходимо использовать при выборе тактики лечения холестазов.

Ключевые слова: морфология и топография желчных протоков, гистология желчных протоков, доброкачественные холестазы

Для цитирования: Кашаева М. Д., Дюков Д. С. Морфофункциональная характеристика желчных протоков и их изменения при холестазах // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 534–544. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).534-544

Research Article

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF BILE DUCTS AND THEIR CHANGES IN CHOLESTASIS

Kashaeva M. D., Dyukov D. S.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. The morphological structure of the bile ducts was studied in 78 cadavers of people of different ages and sexes, including the topography of organs, vascular-nerve bundles and cellular spaces of the hepatobiliary zone, and body composition features. Age characteristics, anatomical structure and histology of the bile ducts in normal conditions and in benign cholestasis were studied. Clinical data of 130 patients with cholestasis, treated in specialized departments of Veliky Novgorod, were analyzed. A large number of variations in the anatomical structure and location of the bile ducts have been identified. A dependence of duct topography on the shape of the duodenum and the patient's age has been observed, which may be of great importance in diagnosis and surgical interventions. Histological analysis revealed a correlation between the severity of destructive lesions and fibrous tissue proliferation and the duration of cholestasis. Active proliferation of the bile ducts occurs at 7–10 days, followed by their destruction and cirrhosis. The identified duct morphology features should be considered when choosing treatment strategies for cholestasis.

Keywords: bile duct morphology and topography, bile duct histology, benign cholestasis

For citation: Kashaeva M. D., Dyukov D. S. Morphofunctional characteristics of bile ducts and their changes in cholestasis // Vestnik NovSU. 4 (142). 534–544. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).534-544

Введение

Значительную долю в структуре заболеваний органов пищеварения занимает патология печени и желчных протоков. В последние годы отмечается рост случаев желчнокаменной болезни и холестазов, в особенности у пациентов старших возрастных категорий [1, 2]. В некоторых регионах Российской Федерации частота встречаемости желчнокаменной болезни достигает 40%, для сравнения в Соединенных Штатах Америки этой болезнью страдают около 20 миллионов человек, в странах Европейского Союза насчитывается 50 миллионов пациентов с заболеваниями желчного пузыря и желчных протоков, причем имеется тенденция к увеличению цифровых показателей заболеваемости [3, 4]. Следует также учитывать сложности в выявлении истинных показателей заболеваемости, поскольку у многих людей патология не выявляется вследствие латентного течения и стертой клинической картины. Также продолжает увеличиваться число операций на желчных протоках, по количественным параметрам они занимают второе место среди всех вмешательств на органах брюшной полости [5, 6]. В связи с вышеизложенными фактами констатируется достаточно большой процент осложнений и летальных случаев (5–60%). Развитие холестатических процессов является наиболее тяжелым осложнением при заболеваниях органов гепатобилиарной области. Причинами развития застоя желчи могут быть камни желчных протоков (45–55%), гнойные процессы, разрастание рубцовой ткани, кисты и воспалительные заболевания поджелудочной железы (7–10%). Нарушение нормального тока желчи приводит к значительному повышению давления в просвете желчных протоков, в результате чего происходит просачивание агрессивных компонентов желчи в межклеточные пространства и в кровеносное русло [7, 8]. В дальнейшем холестаз приводит к значительному нарушению морфофункционального состояния клеток печени, эндогенной интоксикации и печеночной недостаточности. Следовательно, большое значение имеет изучение морфологии и функциональных способностей печени и желчных протоков, как для прогноза течения заболевания, так и для комплексного лечения [9, 10]. Поэтому современная медицина уделяет много внимания разработке и усовершенствованию диагностических методик и тактике ведения пациентов с болезнями органов гепатобилиарной системы. Особое значение придается внедрению малоинвазивных технологий диагностики и лечения, микрохирургическим и эндоскопическим операциям.

Для благополучного и безупречного выполнения подобных высокотехнологичных вмешательств требуется скрупулезное и подробное изучение особенностей макро и микроанатомической структуры, топографии, вариантов строения, гистологии желчных протоков. Одной из причин, препятствующих широкому

распространению мини инвазивных хирургических методов лечения, является наличие множества вариантов строения желчных протоков и кровоснабжающих их артерий, из-за чего возникают ятрогенные повреждения протоков и артерий во время операций, и растет число осложнений [8–10]. Так, по сведениям иностранных авторов, количество внутри операционных технических ошибок и повреждений анатомических структур составляет от 0,1% до 2,7%; по данным отечественных хирургов, подобные травмы происходили в пределах от 0,18% до 1,75% эпизодов. Часть осложнений связана с измененной анатомией при выраженных воспалительных процессах или появлении рубцов и инфильтратов в области печеночно-двенадцатиперстной связке. Однако большинство опасностей поджидают хирургов из-за различных нетипичных вариантов строения, топографии протоков и сосудисто-нервных пучков в области ворот печени, а также вариантов строения внутripеченочных протоков. Поэтому необходимо тщательно изучать данные варианты и хорошо ориентироваться в атипичном анатомическом строении гепатобилиарной зоны.

Цель исследования – изучить варианты анатомического строения, особенности топографии и гистологическое строение желчных протоков в норме и при доброкачественных холестазах.

Материалы и методы

Проведено изучение морфологического строения желчных протоков, вариантов топографии органов, сосудисто-нервных пучков и клетчаточных пространств гепатобилиарной зоны, особенностей телосложения, изучены возрастные характеристики, варианты анатомического строения и гистологии желчных протоков в норме и при доброкачественных холестазах. Объектом изучения послужили органы гепатопанкреатодуоденальной области у 78 трупов людей различного возраста и пола. Выполнялась препаровка, измерение морфологических параметров и фотографирование изучаемых областей. Для гистологического исследования материал фиксировали в 10% формалине, с целью обзорного изучения препарата проводили окраску парафиновых срезов гематоксилин-эозином, для более детального исследования применяли азановый метод, окраску пикрофуксином, методы Ван Гизон и Вейгерта. Проведен анализ клинических данных 130 пациентов с холестазми, проходивших лечение в профильных отделениях города Великого Новгорода. Интраоперационно при выполнении холецистэктомий изучены анатомические особенности строения желчных протоков и ветвей собственной печеночной артерии у 102 пациентов, оперированных в хирургических стационарах по поводу желчнокаменной болезни и ее осложнений. Среди обследованных больше было женщин (75%), мужчины составили меньшую группу (25%). Возрастной интервал составил от 30 до 80 лет, старшая возрастная группа преобладала. Всем пациентам проводили обычные клинические и лабораторные исследования, УЗИ, ЭФГДС. Полученные

количественные показатели оценивали методами статистической обработки путем вариационного, корреляционного анализа и оценки достоверности результатов.

Результаты и обсуждение

Образование желчи происходит благодаря деятельности клеток печени, ее отток осуществляется через систему желчных протоков, находящихся как в паренхиме печени, так и за пределами органа. В нормальных условиях в течение суток происходит образование 600 мл желчи, клетки печени вырабатывают различные типы желчи: зависящие от желчных кислот и не связанные с желчными кислотами, каждый вариант желчи секретируется в количестве 225 мл в сутки. Гепатоциты способны выделять за сутки около 150 мл желчи. Большое значение для нормального тока желчи имеет внутрипросветное давление, для осуществления секреции желчи необходимо давление в пределах 15–25 см вод. ст. В случае увеличения давления происходит нарушение дренажа желчи, а при достижении уровня 35 см вод. ст. происходит угнетение секреции и транспортировки желчи, развивается холестаз.

Основными структурными элементами желчевыводящей системы являются желчные канальцы печеночной триады, внутрипеченочные протоки, междольковые, сегментарные и долевые желчные пути. Дольковые желчные канальцы находятся между рядами гепатоцитов, которые и будут формировать стенку данных канальцев. Калибр канальцев печеночной долики составляет в среднем 12 мкм, в третьей зоне долики у них отмечается минимальный диаметр, во второй зоне просвет увеличивается и в первой зоне достигает максимальных значений. Межклеточные пространства отделяются от желчных канальцев соединительнотканными структурами и рядом расположенными гепатоцитами.

Следующим звеном для транспортировки желчи являются холангиолы и промежуточные канальцы Геринга, они характеризуются наличием базальной мембраны. Желчные холангиолы, подходя к периферии печеночной долики, становятся начальными желчными ходами, проникают через пограничную пластинку и образуют один из элементов печеночной триады – междольковые желчные протоки. Калибр междольковых протоков составляет 16–20 мкм, их эпителий имеет кубическую форму и расположен на базальной мембране. На периферии печеночной долики обычно находится один желчный проточек, один канал Геринга, одна вена из системы воротной вены и две или три артериолы из системы собственной печеночной артерии. Следует отметить, что элементы печеночной триады довольно переменны, могут отсутствовать один или даже два элемента, в норме таких долек может встречаться до 6%, увеличение числа таких долек говорит о патологических изменениях паренхимы печени. В дальнейшем протоки соединяются, укрупняются, становятся межсегментарными, сегментарными, секторальными, эпителий их приобретает призматическую форму, ядра эпителиоцитов располагаются

базально, диаметр достигает 100 мкм. Внутريدольковые желчные ходы расположены вдоль ветвей печеночной артерии. Количество артериальных сосудов и желчных протоков должно быть равнозначным, что является признаком правильной структурной организации. Снижение размеров просвета желчных ходов по сравнению с диаметром ветвей печеночной артерии свидетельствует о структурных изменениях в протоках, наоборот увеличение диаметра протоков говорит об их гиперплазии и увеличении давления в просвете желчных протоков.

Левый печеночный проток образуется из сегментарных желчных протоков II, III, IV сегментов печени. Правый печеночный проток образуется при соединении переднего, горизонтально расположенного секторального желчного протока, собирающего желчь от сегментарных протоков V, VI, VIII сегментов печени и заднего, вертикально идущего секторального желчного протока, отводящего желчь от сегментарных желчных протоков VII и VIII сегментов печени. Сегментарный желчный проток от хвостатой доли печени (I сегмент печени) может впадать в начальный отрезок как левого, так и правого печеночного протока. После соединения секторальных протоков образуются правый и левый печеночные протоки, которые выходят в области ворот печени. При слиянии правого и левого печеночных протоков образуется общий печеночный проток, в который чуть ниже впадает пузырный проток, и образуется общий желчный проток. Диаметр крупных секторальных внутривнутрипеченочных протоков в среднем составляет 3 мм, диаметр общего желчного протока равен в среднем 8 мм. К вариантам образования печеночных протоков относится наличие дополнительного правого печеночного протока, который впадает в левый печеночный, общий желчный или пузырный проток (14–19%), возможно впадение правого заднего протока в правый передний проток латерально и справа (12%), также соединение левого печеночного протока с передним и задним секторальными протоками (11%). Из видов соединения пузырного и общего печеночного протоков можно выделить впадение пузырного протока в медиальную стенку общего печеночного протока. Возможен параллельный ход пузырного протока на протяжении нескольких сантиметров относительно общего печеночного протока, винтообразный ход пузырного протока, при наличии короткого пузырного протока он может впадать в правый печеночный проток, однако это редкие формы формирования протоков. В процессе изучения особенностей формирования печеночных протоков выявлены различные варианты. Наиболее распространенный вариант – соединение правого и левого протоков в общий печеночный, в который затем впадает пузырный проток на уровне нижней трети двенадцатиперстно-печеночной связки ($32,6 \pm 7,2\%$).

Следующий вариант – соединение пузырного и общего печеночного протоков позади верхней части двенадцатиперстной кишки ($43,1 \pm 7,3\%$). Также возможно соединение протоков в верхней трети двенадцатиперстно-печеночной связки ($24,3 \pm 6,4\%$), при этом будет отсутствовать супрадуоденальная часть общего желчного

протока. После выхода из паренхимы печени желчные протоки идут во фронтальной плоскости справа налево под углом 20–50 градусов по отношению к вертикальной оси. Расположение общего желчного протока относительно пилорического сфинктера также может варьировать от 1,5 до 4,5 см.

В результате анализа вариантов топографии общего желчного протока выявлена зависимость его расположения от формы двенадцатиперстной кишки. Так при закругленной в виде кольца двенадцатиперстной кишке расстояние до пилорического сфинктера самое небольшое (в среднем $2,5 \pm 0,2$ см), при угловой форме оно увеличивается до средних значений (в среднем $3,1 \pm 0,2$ см), при подковообразной форме оно достигает максимальных значений (в среднем $4,1 \pm 0,2$ см). При кольцевидной двенадцатиперстной кишке наблюдается прямой общий желчный проток ($59,1 \pm 5,8\%$), при других вариантах строения кишки проток имеет изогнутую форму ($40,9 \pm 5,7\%$). Для нормального оттока желчи имеет значение также угол впадения общего желчного протока в нисходящий отдел двенадцатиперстной кишки. Чаще всего параметры угла впадения находятся в диапазоне 15–45 градусов. Однако прослеживается взаимосвязь угла впадения протока и формы двенадцатиперстной кишки и соответственно расположения большого сосочка. При нахождении большого двенадцатиперстного сосочка в верхней трети нисходящего отдела кишки угол впадения равен $89,8 \pm 1,2$ градусов, при расположении его в средней трети угол изменяется до $43,1 \pm 9,5$ градусов, в случае локализации сосочка в нижней трети нисходящего отдела кишки угол впадения составляет $24,1 \pm 2,1$ градусов. Корреляция с формой двенадцатиперстной кишки и углом впадения общего желчного протока выглядит следующим образом: при угловом типе строения угол впадения составляет $25,6 \pm 2,4$ градуса, при форме кишки в виде кольца угол впадения равен $36,1 \pm 3,6$ градусов, при подковообразном типе строения угол впадения изменяется до $41,6 \pm 5,5$ градусов. В процессе изучения вариантов строения печеночных протоков выявлена взаимосвязь возраста обследуемого и топографии протоков. С увеличением возрастных показателей происходит увеличения угла между общим желчным протоком и вертикальной осью, также изменяется геометрия общего желчного протока, особенно в проекции двенадцатиперстной кишки и внутри поджелудочной железы. В старшей возрастной группе наблюдаются изогнутые варианты строения протока, это объясняется растяжением связочного аппарата, опущением органов брюшной полости, уменьшением длины и толщины поджелудочной железы.

В практической медицине большое значение для подбора оптимальных оперативных доступов и приемов, особенно в мини инвазивных методиках имеет расположение и характер строения клетчаточных пространств, топограф анатомические особенности фасций и сосудисто-нервных пучков в области ворот печени и панкреатодуоденальной зоне.

Поэтому в процессе исследования проведено изучение строения клетчаточных пространств, фасций и сосудисто-нервных структур, связанных с желчными протоками. Выявлено, что хорошо развитый слой клетчатки находится между собственной печеночной артерией и печеночными протоками, больше он выражен справа и впереди, в задних отделах объем клетчатки уменьшается. Позади от двенадцатиперстной кишки более развитый слой клетчатки расположен справа ($5,6 \pm 0,5$ мм) и слева ($3,5 \pm 0,6$ мм) от общего желчного протока, а наименьший слой впереди и позади от протока ($2,3 \pm 0,4$ мм). В проекции поджелудочной железы наиболее выраженный слой клетчатки расположен сзади и справа от общего желчного протока ($4,1 \pm 0,4$ мм). Наиболее крупные сосудисто-нервные структуры в двенадцатиперстной связке располагаются позади и слева от печеночных желчных протоков, сзади от двенадцатиперстной кишки сосуды и нервы распределяются по передней и задней поверхности общего желчного протока, в толще поджелудочной железы сосудисто-нервные образования лежат сзади и слева от протока. Отдел общего желчного протока, непосредственно контактирующий с поджелудочной железой, может по-разному располагаться относительно ее паренхимы, что также имеет значение при диагностике заболеваний и оперативных вмешательствах. В верхней трети поджелудочная часть протока прилежит к задней поверхности железы ($58,1 \pm 7,4\%$), может находиться в борозде и частично окружаться тканью железы ($36,5 \pm 7,8\%$), реже общий желчный проток располагается в толще паренхимы железы ($5,4 \pm 1,5\%$). В средней трети поджелудочной части протока он располагается в глубокой борозде паренхимы ($68,3 \pm 7,5\%$) и значительно реже находится на поверхности железы ($31,7 \pm 7,3\%$). В нижней трети поджелудочной части железы в большинстве случаев общий желчный проток находится в глубокой борозде в паренхиме железы ($61,2 \pm 8,4\%$), либо в меньшем числе случаев со всех сторон покрыт тканью железы ($38,8 \pm 7,4\%$). С возрастом топография общего желчного протока может изменяться, так в период 40–50 лет чаще отмечается глубокое расположение протока в паренхиме железы, в дальнейшем у пациентов старше 70 лет наблюдается более поверхностное расположение протока. Ведущее значение для оттока желчи и для эндоскопических манипуляций имеют варианты соединения главного панкреатического и общего желчного протоков и их топография.

В нашем исследовании выявлены следующие особенности взаимоотношения данных протоков: главный панкреатический проток и общий желчный проток расположены под углом друг к другу, угол может варьировать от 10 до 80 градусов, чаще всего он составляет $37,3 \pm 4,5$ градусов. В толще стенки двенадцатиперстной кишки проток поджелудочной железы находится снизу от общего желчного протока ($58,8 \pm 7,6\%$), может находиться у передней стенки холедоха ($28,1 \pm 7,3\%$), реже прилежит к задней стенке желчного протока ($13,1 \pm 5,2\%$). Варианты слияния протоков могут быть различные: с образованием общей расширенной ампулы ($42,1 \pm 5,5\%$), средняя длина ампулы обычно составляет $6,5 \pm 0,2$ мм; может образовываться

короткий канал без расширенного соустья со средней длиной $4,4 \pm 0,2$ мм ($48,7 \pm 5,5\%$); также главный проток поджелудочной железы и холедох могут впадать в стенку двенадцатиперстной кишки самостоятельно, без соединения, тогда у каждого протока будет образовываться отдельное устье на большом дуоденальном сосочке ($8,2 \pm 4,3\%$), редко имеются два отдельных сосочка в стенке двенадцатиперстной кишки для каждого протока ($1,1 \pm 0,5\%$).

При гистологическом исследовании выявляются признаки холестатических изменений, в клетках печени и синусоидных пространствах накапливается билирубин, особенно в третьей зоне печеночной долики, в гепатоцитах происходят дистрофические изменения, на желчном конце печеночной клетки наблюдается укорочение ворсинок или они исчезают, появляются клетки с пенистой цитоплазмой, такие гепатоциты окружены моноцитами. Могут образовываться ацидофильные глыбки около ядер печеночных клеток и выявляются изменения цитоскелета клетки, митохондрии имеют признаки дистрофических нарушений. Увеличивается количество лизосом, они распределяются хаотично, достигают сосудистого конца гепатоцита и проникают в пространство Диссе. При более длительном холестазе появляется некроз печеночных клеток и узловое разрастание регенерирующих клеток. В первой зоне печеночной долики отмечается разрастание дольковых желчных проточков, растущие желчные проточки могут иметь вид обычных протоков, а могут быть сформированы двумя рядами клеток овальной формы с удлинением в вертикальном направлении ядром и базофильно окрашенной саркоплазмой. Клетки печени трансформируются в клетки желчных протоков и образуют базальную пластинку с сетью коллагеновых волокон. Наблюдается активное разрастание фиброзных волокон, вследствие чего сдвигается просвет желчных протоков, что усугубляет холестаз. Микрососуды печеночной долики претерпевают реактивные преобразования, клетки синусоидов набухают, появляются вакуоли с желчью и ее метаболитами, отмечаются дистрофические расстройства. Желчные каналы расширяются (от 1 до 8 мкм), стенка их отекает и утолщается, появляется патологическая извитость, исчезают микроворсинки, внутренний сетчатый аппарат клеток заполняется пузырьками-вакуолями, наблюдается увеличение объема и массы эндоплазматической сети. В желчных протоках образуются желчные сгустки. При разрыве желчных капилляров желчь диффундирует в межклеточные пространства. Клетки печени, мононуклеарные фагоциты, эпителиоциты стенок желчных протоков накапливают избыточное количество холестерина, липидов, меди, липофусцина и металлобелков. В печеночной ткани уменьшается количество гликогена, рибонуклеиновой кислоты, нарастает объем липидов, белков, увеличивается активность щелочной фосфатазы. Под воздействием токсических компонентов желчи усиливаются дистрофические и воспалительные нарушения (седьмой день холестаза), затем развиваются некробиотические изменения и увеличение объема ретикулярных волокон внутри печеночной долики, также

разрастается соединительная ткань в околодольковом пространстве, то есть развиваются цирротические процессы (десятый день холестаза).

Холангиоциты конечных отделов билиарного тракта в комплексе с соединительнотканными структурами формируют слои стенки междольковых желчных путей и протоков, расположенных внутри долики. При застое желчи наблюдается увеличение количества желчных протоков малого калибра, нарастает объем холангиоцитов. Подобные изменения происходят для компенсаторного дренирования повышенных объемов накопившейся желчи. Однако при длительных застойных явлениях наблюдаются дистрофические явления и некробиоз эпителиальных клеток желчных путей. Активная пролиферация желчных протоков наблюдается с третьих суток нарушения оттока желчи и продолжается до двухнедельного срока, следует отметить, что в увеличении количества эпителиоцитов желчных протоков принимают участие базальные клетки, количество которых возрастает и в два раза увеличивается их ядерно-плазматический коэффициент. Эпителий разрастающихся желчных протоков отличается большим размером и многоядерностью. Процесс пролиферации желчных протоков внутри долики и по ее периферии имеет безостановочный характер, происходит замещение клеток печени протоками в направлении от периферии печеночной долики к центральной ее части. При длительных сроках нарушения оттока желчи от двух до трех недель эпителий желчных протоков подвергается дистрофическим расстройствам, увеличивается количество клеток с признаками дегенерации, нарастают воспалительные явления в направлении от периферии к центру печеночной долики.

Происходит выборочная деструкция желчных протоков в паренхиме печени, образуются очаги гранулем. Вокруг междольковых желчных протоков скапливаются такие клетки, как CD3, CD57, NK, они могут агрессивно повлиять на собственную ткань печени путем воздействия на местный иммунный процесс. При гистологическом исследовании наблюдаются структурные изменения холангиоцитов желчных протоков, клеток печени, воспалительная инфильтрация лимфоцитами эозинофилами и плазматическими клетками пространства вокруг протоков. Накопление желчных кислот в ткани печени ускоряет компенсаторную регенерацию желчных протоков, увеличивается выработка факторов роста, воспалительных цитокинов, подобные вещества активизируют клетки мезенхимы, ускоряется синтез элементов межклеточного матрикса, что в свою очередь ведет к быстрому разрастанию фиброзной ткани. Нарушается архитектоника печеночной ткани вследствие появления фиброзных перегородок и разрастающихся протоков. Именно благодаря описанным процессам возрастает число циррозов печени в случае длительных холестазов. Данный факт необходимо учитывать при выборе комплексного лечения пациентов с холестазом, особенно при хирургических вмешательствах.

Заключение

Внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки имеют множество вариантов строения, способов впадения и топографических особенностей, выявлена зависимость морфологии протоков от формы двенадцатиперстной кишки и возраста пациента, что необходимо учитывать как при диагностике, так и при оперативных вмешательствах. Наличие аномальных вариантов строения желчных протоков приводит к нарушению дренирования желчи и усугубляет холестатические нарушения.

При нарушении оттока желчи происходит компенсаторная активизация пролиферации желчных протоков, при длительных холестазах развиваются деструктивные расстройства, разрастание фиброзной ткани, что ведет к развитию цирроза печени. Выявленные варианты строения и топографии желчных протоков, а также их гистологические изменения при холестазах следует учитывать при определении тактики лечения, выборе комплексной терапии и оперативных вмешательств.

Список литературы

1. Шабунин А. В., Лебедев С. С., Чекмарева И. А., Паклина, О. В., Тавобилов М. М., Карпов А. А., Дроздов П. А., Гордиенко Е. Н. Морфологические и ультраструктурные изменения стенки общего желчного протока при стентировании // *Анналы хирургической гепатологии*. 2023. 28 (2). 79–87. DOI: 10.16931/1995-5464.2023-2-79-87
2. Шориков М. А., Сергеева О. Н., Лаптева М. Г., Перегудов Н. А., Долгушин Б. И. Проксимальные внепеченочные желчные протоки с органной позиции. Обзор литературы // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2021. 4 (1). 74–93. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-74-93
3. Изранов В. А., Крюкова Н. О. Ультразвуковая анатомия желчного пузыря и желчевыводящих путей // *Оперативная хирургия и клиническая анатомия*. 2020. 4 (3). 44–50. DOI: 10.17116/operhirurg2020403144
4. Лычкова Л. Э., Тагирова А. З., Пузиков А. М. Моторная активность билиарного тракта при первичном склерозирующем холангите в клинике и эксперименте // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020. 12. 62–67. DOI: 10.31146/1682-8658-escg-184-12-62-67
5. Потешкина Н. Г., Селиванова Г. Б., Сванадзе А. М., Крылова Н. С. Возможности ультразвукового метода исследования билиарного тракта в диагностике билиарной дисфункции // *Лечебное дело*. 2019. 4. 82–87. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12161
6. Ефременко А. А., Игнатьев Е. М., Свиридов А. А. Вариантная анатомия печени и желчевыводящих путей // *Евразийский союз ученых*. 2015. 5–5 (14). 30–31.
7. Быстров С. В., Горих П. И., Чирьев А. И., Алипов В. В., Ивченко А. О., Ивченко О. А., Гаврилин Е. В. Морфологические особенности течения хронического холецистита при желчнокаменной болезни // *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2015. 4 (55). 43–46. DOI: 10.17223/1814147/55/7
8. Сейсембаев М. А., Рамазанов М. Е., Токсанбаев Д. С. Роль гистологического исследования тканей желчных протоков в гепатобилиарной хирургии // *Практическая медицина*. 2013. 2 (67). 56–58.
9. Лебедев С. В., Еремеев А. Г., Татаринев А. П., Свистунов И. О. Роль патологических изменений билиарно-панкреатодуоденальной зоны в развитии

постхолецистэктомического синдрома // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. 11. 34–37.

10. Шахназарова З. А., Загиров У. З., Шаханзаров А. М. Динамика функционально-морфологических изменений гепатобилиарной системы осложненного холецистита при внутрипортальной лазеротерапии // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2013. 1 (6). 9–14.

References

1. Shabunin A. V., Lebedev S. S., Chekmareva I. A., Paklina O. V., Tavobilov M. M., Karpov A. A., Drozdov P. A., Gordienko E. N. Morphological and ultrastructural changes in the wall of the common bile duct during stenting // Annals of surgical hepatology. 2023. 28 (2). 79–87. DOI: 10.16931/1995-5464.2023-2-79-87 (In Russian).

2. Shorikov M. A., Sergeeva O. N., Lapteva M. G., Peregudov N. A., Dolgushin B. I. Proximal extrahepatic bile ducts from the organ position. Literature Review // Journal of oncology: radiology, radiotherapy. 2021. 4 (1). 74–93. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-74-93 (In Russian).

3. Izranov V. A., Kryukova N. O. Ultrasound anatomy of the gallbladder and biliary tract // Operative surgery and clinical anatomy. 2020. 4 (3). 44–50. DOI: 10.17116/operhirurg2020403144 (In Russian).

4. Lychkova L. E., Tagirova A. Z., Puzikov A. M. Motor activity of the biliary tract in primary sclerosing cholangitis in the clinic and experiment // Experimental and clinical gastroenterology. 2020. 4 (3). 44–50. DOI: 10.17116/operhirurg2020403144 (In Russian).

5. Poteshkina N. G., Selivanova G. B., Svanadze A. M., Krylova N. S. Possibilities of the ultrasound method of studying the biliary tract in the diagnosis of biliary dysfunction // Medical case. 2020. 12. 62–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-62-67 (In Russian).

6. Efremenko A. A., Ignatiev E. M., Sviridov A. A. Variant anatomy of the liver and biliary tract // Eurasian union of scientists. 2019. 4. 82–87. (In Russian).

7. Bystrov S. V., Gore P. I., Chiryev A. I. Morphological features of the course of chronic cholecystitis in cholelithiasis // Issues of reconstructive and plastic surgery. 2015. 4 (55). 43–46. DOI: 10.17223/1814147/55/7 (In Russian).

8. Seisembaev M. A., Ramazanov M. E., Toksanbaev D. S. The role of histological examination of bile duct tissues in hepatobiliary surgery // Practical medicine. 2015. 5-5 (14). 30–31. (In Russian).

9. Lebedev S. V., Ereemeev A. G., Tatarinov A. P., Svistunov I. O. The role of pathological changes in the biliary-pancreatoduodenal zone in the development of post-cholecystectomy syndrome // Experimental and clinical gastroenterology. 2013. 11. 34–37 (In Russian).

10. Shakhnazarova Z. A., Zagirov U. Z., Shakhnazarov A. M. Dynamics of functional and morphological changes in the hepatobiliary system of complicated cholecystitis during intraportal laser therapy // Bulletin of the dagestan state medical academy. 2013. 1. 9–14 (In Russian).

Информация об авторах

Кашаева Марина Дмитриевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0003-2152-2860, kashaevamrd@mail.ru

Дюков Дмитрий Сергеевич – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0005-5524-8016, dmitry.dyukov@novsu.ru

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 616.24-002:616.126:57.084.1

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).545-553

Поступила в редакцию / Received 14.08.2025

ГРНТИ 76.29.35+76.29.30+76.35.33

Специальность ВАК 3.3.1.; 1.5.22.

Принята к публикации / Accepted 14.11.2025

Научная статья

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕРДЦЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АСПИРАЦИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

Шумихина Г. В.¹, Корепанова Ю. Б.¹, Васильев Ю. Г.¹, Яковлев А. А.¹,
Титова И. В.¹, Прошина Л. Г.²

¹ *Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)*

² *Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)*

Аннотация. В статье рассмотрены некоторые морфологические аспекты изменений в сердце экспериментальных животных после аспирации ацидин-пепсина в респираторные пути. В качестве объекта исследования были использованы белые беспородные крысы, сформированные по принципу пар-аналогов, с выделением экспериментальной и контрольной группы. На 21 сутки животные выводились из эксперимента. Изготовление гистологических срезов производили на ротационном микротоме (парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм) с дальнейшей окраской гематоксилином и эозином, заключением в акриловую монтирующую маловязкую среду «Витрогель» и микроскопическим анализом. У всех крыс выявлены повреждение слизистой оболочки бронхов и бронхиол, клеточная воспалительная инфильтрация, нарушение кровообращения, развитие ателектазов, дистелектазов и эмфиземы. На фоне аспирационной пневмонии 8% экспериментальных животных имели выраженные изменения клапанного аппарата, в 24% случаев обнаруживались признаки гипертрофии кардиомиоцитов с интерстициальным отеком, у 20% крыс выявлялись признаки миокардиодистрофии в сочетании с изменениями стромы, нарушениями микроциркуляции. Авторами при гистологическом исследовании выявлены воспалительные реакции во всех оболочках сердца разной степени выраженности у 46% опытных животных. Выброс медиаторов воспаления после аспирации ацидин-пепсина может приводить к поражению эндокарда, клапанного аппарата сердца, сердечной мышечной ткани, а также к нарушениям в системе микроциркуляции.

Ключевые слова: *аспираторная пневмония, тучные клетки, гипертрофия кардиомиоцитов, эндокардит*

Для цитирования: Шумихина Г. В., Корепанова Ю. Б., Васильев Ю. Г., Яковлев А. А., Титова И. В., Прошина Л. Г. Морфологические изменения в сердце при экспериментальном аспирационном повреждении // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 545–553. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).545-553

Research Article

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE HEART IN EXPERIMENTAL ASPIRATION INJURY

Shumikhina G. V.¹, Korepanova Yu. B.¹, Vasilyev Yu. G.¹, Yakovlev A. A.¹,
Titova I. V.¹, Proshina L. G.²

¹ *Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)*

² *Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)*

Abstract. The article examines selected morphological aspects of cardiac changes in experimental animals following aspiration of acidin-pepsin into the respiratory tract. Outbred white rats were used as the study subjects and were allocated according to the matched-pairs principle into experimental and control groups. On day 21, the animals were withdrawn from the experiment. Histological sections were prepared using a rotary microtome (paraffin sections 5–7 µm thick), followed by hematoxylin and eosin staining, mounting

in a low-viscosity acrylic mounting medium (VitroGel), and microscopic examination. All rats exhibited damage to the bronchial and bronchiolar mucosa, inflammatory cellular infiltration, circulatory disturbances, and the development of atelectasis, distelectasis, and emphysema. Against the background of aspiration pneumonia, 8% of experimental animals showed pronounced changes in the valvular apparatus; signs of cardiomyocyte hypertrophy with interstitial edema were detected in 24% of cases; and 20% of rats demonstrated signs of myocardial dystrophy in combination with stromal alterations and microcirculatory disorders. Histological examination revealed inflammatory reactions of varying severity in all layers of the heart in 46% of the experimental animals. The release of inflammatory mediators following acidin-pepsin aspiration may lead to damage to the endocardium, cardiac valve apparatus, myocardial tissue, as well as disturbances in the microcirculatory system.

Keywords: *aspiration pneumonia, mast cells, hypertrophy of cardiomyocytes, endocarditis*

For citation: Shumikhina G. V., Korepanova Yu. B., Vasilyev Yu. G., Yakovlev A. A., Titova I. V., Proshina L. G. Morphological changes in the heart in experimental aspiration injury // Vestnik NovSU. 4 (142). 545–553. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).545-553

Введение

Высокую смертность при пневмонии часто связывают с развитием сопутствующей патологии, прежде всего, кардиоваскулярной. Частота сердечно–сосудистых осложнений при внебольничных пневмониях составляет до 23,8%, большинство из которых (15,5%) представляют собой декомпенсированную сердечную недостаточность [1, 2]. Локальное действие кислого желудочного содержимого на паренхиму легких сопровождается выбросом медиаторов воспаления: бактериально-производного пептида, лейкотриенов и тромбоксана [3], токсическое действие которых может вызывать изменения в оболочках сердца. Однако данные о морфологических изменениях в тканях сердца при аспирационной пневмонии практически отсутствуют. При этом аспирационная пневмония является причиной 10% внебольничных пневмоний, имеет большой удельный вес тяжелых пневмоний и высокую летальность [4].

Целью работы явилось исследование морфологических изменений в сердце при моделировании аспирационной пневмонии.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 30 белых беспородных крысах-самцах, которым интратрахеально вводили раствор ацидин-пепсина (сочетание соляной кислоты и протеолитического фермента, ОАО «Белмедпрепараты» г. Минск, объем 0,3 мл, РН-1,2). Выведение из эксперимента проводилось под телитаминовым наркозом методом декапитации. Проведен забор легких и сердца для морфометрического исследования на 21 день после моделирования аспирации. Кусочки легких и сердца для фиксации помещали в нейтральный забуференный формалин сразу после аутопсии. После промывки материала и обезвоживания в батарее спиртов восходящей концентрации производили заливку в парафиновую среду «Histomix». Изготовление гистологических срезов производили на ротационном микротоме (парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм) с дальнейшей окраской гематоксилином и эозином, заключением

в акриловую монтирующую маловязкую среду «Витрогель» и микроскопическим анализом. Полученная картина описывалась и документировалась с помощью окуляр-видеокамеры. Экспериментальная часть работы на животных проводилась в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (1997), Приказа Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных»).

Результаты и обсуждение

При морфологическом исследовании тканей легких и сердца у контрольной группы животных (5 интактных крыс) патологических изменений не обнаружено. Просветы бронхов и альвеол были свободны. Крупные и средние бронхи преимущественно представлены в прикорневых зонах. Субплевральные участки характеризовались преобладанием респираторных отделов и отличались большей воздушностью.

В субэндотелиальном слое пучки коллагеновых волокон, залегающие рядом с миокардом расположены более плотно по сравнению с пучками волокон, находящимися ближе к просвету. Клапаны выстланы одним слоем эндотелиальных клеток, субэндотелиальный слой развит слабо. В основании клапана строма представлена плотной оформленной соединительной тканью с пучками упорядоченно продольно-расположенных коллагеновых волокон, с редко лежащими фиброцитами между ними. В миокарде крыс контрольной группы кардиомиоциты равномерно окрашены, в цитоплазме отслеживается фибриллярная организация с продольной и поперечной исчерченностью. Ядра клеток овальные, изоморфные, встречаются двуядерные формы. Мышечные клетки располагались упорядоченно, четко отслеживались вставочные диски и анастомозы. Между ними имелись тонкие прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани с обилием кровеносных сосудов микроциркуляторного русла. Кардиомиоциты предсердий имели меньший размер по сравнению с клетками желудочков. Эпикард имел типичное строение, образован слоем мезотелия и незначительным количеством подлежащей соединительной ткани.

В экспериментальной группе (25 животных) с моделированной аспирационной пневмонией было обнаружено повреждение слизистой оболочки бронхов и бронхиол с выраженной клеточной воспалительной инфильтрацией. Стенка части бронхов деформирована, отмечалось формирование цилиндрических бронхоэктазов. В просветах бронхов и бронхиолах находились пласты слущенного эпителия. Вокруг бронхов отмечались участки с нарушением воздушности альвеол. В интерстиции перегородок выявлялись клеточная инфильтрация, отек и полнокровие

капилляров. В сохранившихся отделах легкого компенсаторно происходило очаговое расширение альвеол, с частичным разрушением межалвеолярных перегородок. Кровеносные сосуды легких расширены и полнокровны, в просвете выявлялись сгустки эритроцитов, фибриновые тромбы. В стенке сосуда – лимфоидная инфильтрация (рисунок 1) [4].

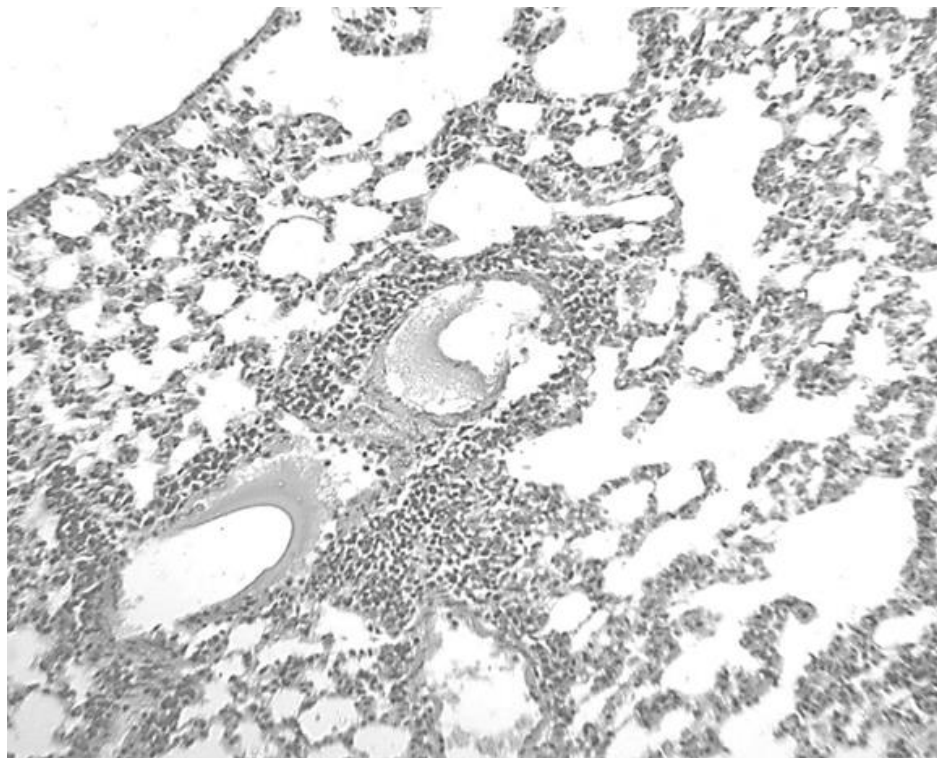


Рисунок 1. Тромбы в просвете и лимфоидная инфильтрация в стенке сосуда. Гематоксилин и эозин, x 100

При исследовании образцов ткани сердца подопытных животных были выявлены различные морфологические изменения. У 2 крыс (8%) наблюдались выраженные воспалительные изменения клапанов. Эндотелиальные клетки имели признаки набухания, мелкокапельной вакуолизации, что может указывать на возможность нарушения барьерных свойств эндотелия и способствовать фиксации микроорганизмов в зоне поврежденного эндокарда [5]. Подэндотелиальный слой утолщен за счет фибринозного отека. Зона экссудата слабо или умеренно инфильтрирована гистиоцитами и лимфоидными клетками (рисунок 2). Коллагеновые волокна в соединительнотканной строме клапана были дезориентированы, уплотнены. Между пучков волокон обнаруживались клетки фиброцитарно-фибробластического ряда с набухшими ядрами. В зоне фиброзного кольца в основании левого куспидального клапана обнаружены хрящеподобные тканевые структуры, морфологически близкие к гиалиновому хрящу. Хондроцитоподобные клетки в центральных участках были резко гипертрофированы, вакуолизированы, с проявлениями локального цитонекроза. Выявленные морфологические изменения

свидетельствуют о выраженной деформации клапанного аппарата. В 11 случаях (44% опытных крыс) в зоне клапанов отмечены только набухание эндотелия, локальные проявления слабовыраженной лимфоидной и моноцитарно-макрофагической инфильтрации, что может быть проявлением начальной стадии эндокардита.

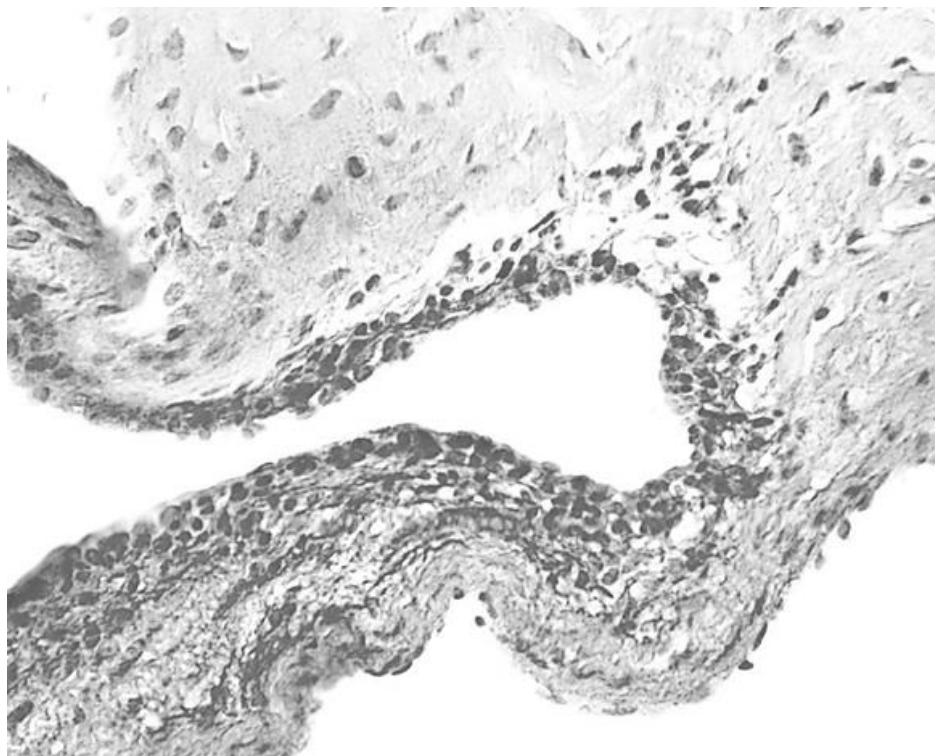


Рисунок 2. Лимфоцитарная инфильтрация подэндотелиального слоя митрального клапана. Гематоксилин и эозин, х 400

В миокарде 5 крыс (20%) выявлены морфологические изменения как со стороны кардиомиоцитов (КМЦ) (гипертрофия, дисконфлексация, фрагментация), так и сосудов, и стромы. Ядра КМЦ полиморфны. Часть КМЦ (33%) имели набухшие ядра с расширенными периваскулярными цистернами, неравномерным окрашиванием цитоплазмы. 43% кардиомиоцитов имели повышенную хроматофильность цитоплазмы на фоне исчезновения продольной и поперечной исчерченности. В данных клетках наблюдалось сморщивание ядер с признаками формирования грубых структур гетерохроматина. Отмечалась мелкоочаговая дисконфлексация кардиомиоцитов в форме пересечения мышечного пласта пучками кардиомиоцитов (рисунок 3). Между поврежденными клетками – локальные проявления лейкоцитарной инфильтрации, незначительные участки отека. Выявлялись варикозность и неравномерный просвет капилляров и венул на фоне набухания эндотелия и периваскулярного отека.

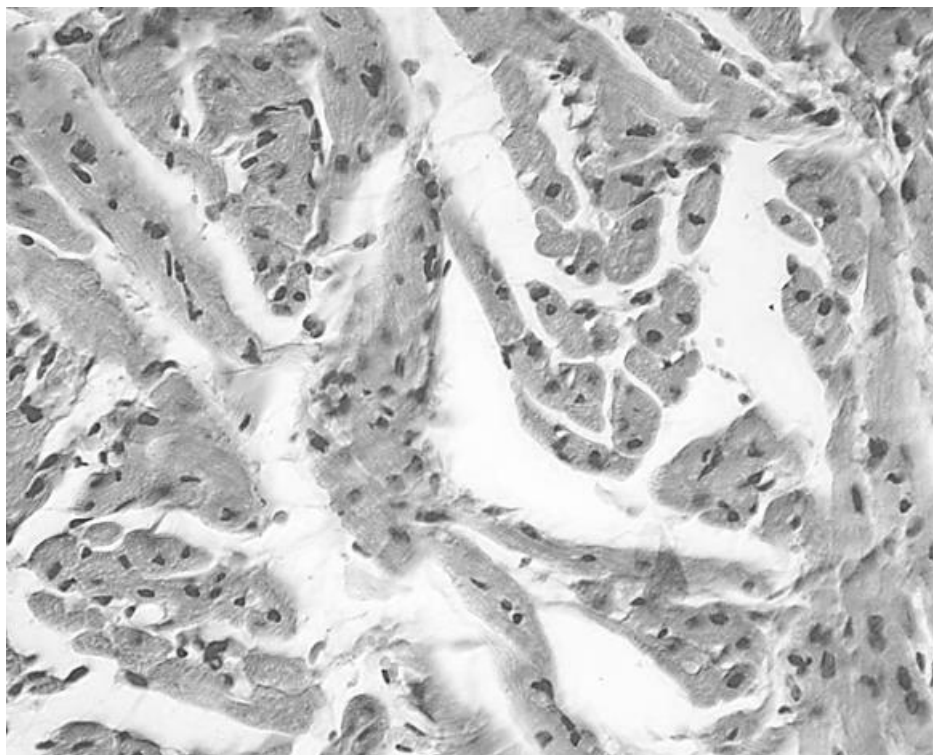


Рисунок 3. Дискомплексация кардиомиоцитов в форме пересечения мышечного пласта пучками кардиомиоцитов. Гематоксилин и эозин, x 400

Поражение эндотелиальных клеток микрососудов приводит к формированию в миокарде воспалительного очага, с нарушениями микроциркуляции, стазом эритроцитов, микротромбозами, следствием чего являются внутритканевая гипоксия, отек стромы, некроз кардиомиоцитов [6]. На поверхности эндотелия обнаруживались лейкоциты. Известно, что связывание с молекулами клеточной адгезии активирует лейкоциты и приводит к генерации вазоактивных и цитотоксических субстанций, инициирующих процессы воспаления и повреждения тканей. Циркуляция этих соединений в кровотоке может приводить к развитию воспалительных процессов и повреждению во многих тканях [5, 7]. В периваскулярной ткани и среди кардиомиоцитов обнаруживались тучные клетки небольшого размера, округлой формы, которые располагались одиночно или небольшими группами (рисунок 4).

Согласно литературным данным, тучные клетки, посредством секреции триптазы, химазы, TGF- β 1, TNF и IL-1 β , могут быть вовлечены как в развитие фиброза в различных органах, в том числе в сердце [8], так и сдерживании блокады микроциркуляторного русла и регуляции процессов регенерации кардиомиоцитов [9]. У 6 крыс (24%) в миокарде выявлялась гипертрофия кардиомиоцитов, очаги периваскулярного отека и единичные клеточные инфильтраты, состоящие из лимфоидно-гистиоцитарных элементов.

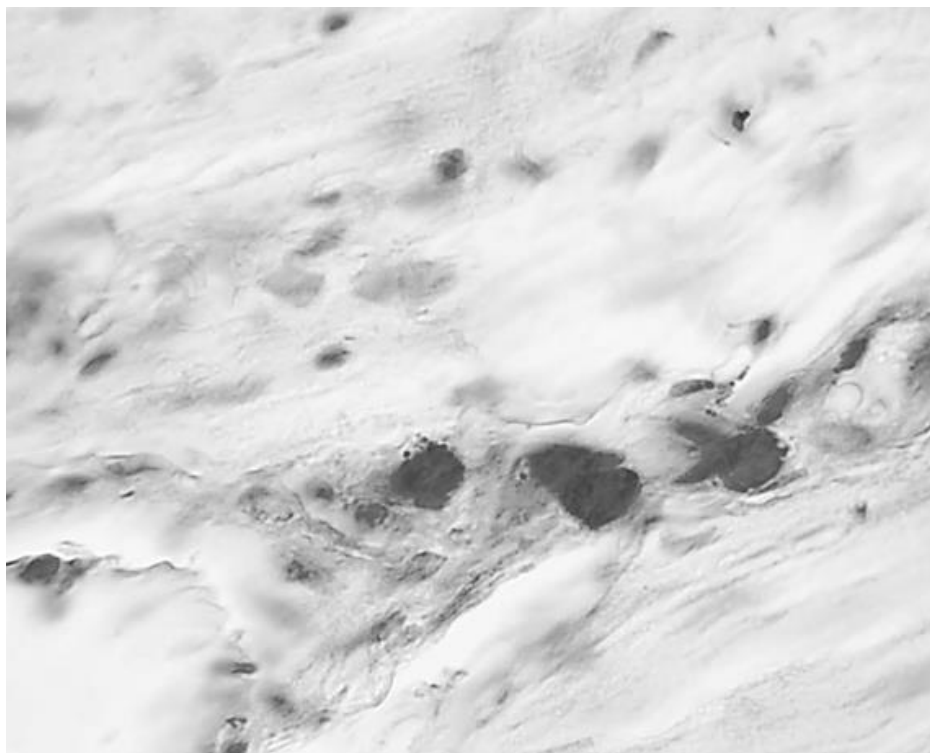


Рисунок 4. Тучные клетки в периваскулярной ткани. Гематоксилин и эозин, х 400

При микроскопическом исследовании эпикарда в 6 случаях (24%) выявлялось венозное и капиллярное полнокровие с незначительным периваскулярным отеком и лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрацией.

Заключение

При гистологическом исследовании воспалительные реакции во всех оболочках сердца разной степени выраженности были обнаружены у 46% опытных животных. Выброс медиаторов воспаления после аспирации ацидин-пепсина может приводить к поражению эндокарда, клапанного аппарата сердца, сердечной мышечной ткани, а также к нарушениям в системе микроциркуляции.

Список литературы

1. Pieralli F., Vannucchi V., Nozzoli C., Augello G., Dentali F., De Marzi G., Uomo G., Risaliti F., Morbidoni L., Mazzone A., Santini K., Tirota D., Corradi F., Rerloni R., Gnerre P., Gussoni G., Valerio A., Campanini M., Manfellotto D., Fontanella A. Acute cardiovascular events in patients with community acquired pneumonia: results from the observational prospective FADOI-ICECAP study // BMC infectious diseases. 2021. 21 (1). 116. DOI: 10.1186/s12879-021-05781-w
2. Eurich D. T., Marrie T. J., Minhas-Sandhu J. K., Majumdar S. R. Majumdar Risk of heart failure after community acquired pneumonia: prospective controlled study with 10 years of follow-up // BMJ. 2017. 356. j413. DOI: 10.1136/bmj.j413

3. Резник А. Г. Судебно-медицинская оценка патоморфологических изменений сердца в случаях пневмонии // Международный журнал экспериментального образования. 2014. 11 (1). 43–46.
4. Шумихина Г. В., Корепанова Ю. Б., Васильев Ю. Г., Яковлев А. А., Титова И. В. Отсроченные морфологические изменения в легких при экспериментальном аспирационном повреждении // Вестник НовГУ. 2024. 4 (138). 536–541. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).536-541
5. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Гудымович В. Г. Дисфункция эндотелия и эндокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях (патогенез, диагностика, профилактика и лечение). Москва: Изд-во «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова», 2022. 224 с.
6. Шарипова Е. В., Бабаченко И. В., Левина А. С. Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях // Журнал инфектологии. 2017. 9 (4). 14–23. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-14-23
7. Smith W. C. Adhesion molecules and receptors // The Journal of allergy and clinical immunology. 2008. 121 (2 Suppl). S375–S379. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.07.030
8. Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Шевляков И. В., Веселовская Н. Г. Внеклеточный матрикс сердца и его изменения при фиброзе миокарда // Кардиология. 2020. 60 (6). 107–112. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n773
9. Бобров И. П., Лепилов А. В., Долгатов А. Ю., Корсиков Н. А., Гулдаева З. Н., Крючкова Н. Г., Соседова М. Н., Долгатова Е. С., Лушикова Е. Л., Бакарев М. А. Тучные клетки миокарда при воздействии гипотермии // Современные проблемы науки и образования. 2021. 5. 96. DOI: 10.17513/spno.31160

References

1. Pieralli F., Vannucchi V., Nozzoli C., Augello G., Dentali F., De Marzi G., Uomo G., Risaliti F., Morbidoni L., Mazzone A., Santini K., Tirota D., Corradi F., Rerloni R., Gnerre P., Gussoni G., Valerio A., Campanini M., Manfellotto D., Fontanella A. Acute cardiovascular events in patients with community acquired pneumonia: results from the observational prospective FADOI-ICECAP study // BMC infectious diseases. 2021. 21 (1). 116. DOI: 10.1186/s12879-021-05781-w
2. Eurich D. T., Marrie T. J., Minhas-Sandhu J. K., Majumdar S. R. Majumdar risk of heart failure after community acquired pneumonia: prospective controlled study with 10 years of follow-up // BMJ. 2017. 356. j413. DOI: 10.1136/bmj.j413
3. Reznik A. G. Forensic medical assessment of pathomorphological changes in the heart in cases of pneumonia // International journal of experimental education. 2014. 11 (1). 43–46. (In Russian).
4. Shumikhina G. V., Korepanova Yu. B., Vasilyev Yu. G., Yakovlev A. A., Titova I. V. Delayed morphological changes in the lungs during experimental aspiration injury // Vestnik NovSU. 2024. 4 (138). 536–541. DOI: 10.34680/2076-8052.2024.4(138).536-541 (In Russian).
5. Shevchenko Yu. L., Stoyko Yu. M., Gudymovich V. G. Endothelial and endocardial dysfunction in cardiovascular diseases (pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment). Moscow: National medical and surgical center named after N. I. Pirogov Publ., 2022. 224 p. (In Russian).
6. Sharipova E. V., Babachenko I. V., Levina A. S. Defeat of the cardiovascular system in viral infections // Journal infectologii. 2017. 9 (4). 14–23. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-14-23 (In Russian).

7. Smith W. C. Adhesion molecules and receptors // The Journal of allergy and clinical immunology. 2008. 121 (2 Suppl). S375–S379. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.07.030
8. Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Shevlyakov I. V., Veselovskaya N. G. Extracellular matrix of the heart and its changes in myocardial fibrosis // Kardiologiya. 2020. 60 (6). 107–112. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n773 (In Russian).
9. Bobrov I. P., Lepilov A. V., Dolgatov A. Yu., Korsikov N. A., Guldaeva Z. N., Kryuchkova N. G., Sosedova M. N., Dolgatova E. S., Lushnikova E. L., Bakarev M. A. Myocardial mast cells under the influence of hypothermia // Modern problems of science and education. 2021. 5. 96. DOI: 10.17513/spno.31160 (In Russian).

Информация об авторах

Шумихина Галина Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0006-6330-0432, histolog@igma.udm.ru

Корепанова Юлия Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0000-0003-4167-4784, histolog@igma.udm.ru

Васильев Юрий Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0000-0002-3417-7280, devugen@mail.ru

Яковлев Алексей Анатольевич – аспирант, исполняющий обязанности ассистента, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0009-0009-1014-5995, al-an.iakowlew@yandex.ru

Титова Ирина Васильевна – кандидат биологических наук, доцент, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия), ORCID: 0000-0001-9183-1990, histolog@igma.udm.ru

Прошина Лидия Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0791-4353, Lidiya.Proshina@novsu.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

УДК 616-053.2:616.36-002

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).554-565

Поступила в редакцию / Received 06.09.2025

ГРНТИ 76.29.47+76.29.48

Специальность ВАК 3.3.2.

Принята к публикации / Accepted 12.11.2025

Научная статья

ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ ГЕПАТИТ: ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Ермилов В. Е., Ершевская А. Б., Румянцев Е. Е., Матюшкина С. Д.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация. В данной работе проведен анализ современных литературных данных о неонатальных гепатитах с акцентом на гигантоклеточный гепатит, изучена статистика данных заболеваний, в том числе на территории Российской Федерации. К рассмотрению представлен клинический случай поражения печени у ребенка грудного возраста, в котором были описаны течение заболевания и патоморфологическая картина тканей органов, включая печень. На основании полученной информации обоснованы трудности диагностики гигантоклеточного гепатита, в данном случае связанные со стремительно ухудшавшимся состоянием ребенка, а также весомым вкладом конкурирующего заболевания на развитие неблагоприятного исхода заболевания. Приведенные изображения гистологических препаратов свидетельствуют о повреждении печени в результате неуточненной внутриутробной инфекции. Важно помнить, что изучение этой патологии помогает обеспечивать своевременную помощь, совершенствовать профилактику и повышать шансы на благоприятный исход при заболеваниях печени в раннем возрасте.

Ключевые слова: *неонатальный гепатит, гигантоклеточный гепатит, внутриутробная инфекция, септическая коагулопатия, тромбгеморрагический синдром*

Для цитирования: Ермилов В. Е., Ершевская А. Б., Румянцев Е. Е., Матюшкина С. Д. Гигантоклеточный гепатит: патоморфология и трудности диагностики // Вестник НовГУ. 2025. 4(142). 554–565. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).554-565

Research Article

GIANT CELL HEPATITIS: PATHOMORPHOLOGY AND DIAGNOSTIC CHALLENGES

Ermilov V. E., Ershevskaya A. B., Rumyantsev Ye. Ye., Matyushkina S. D.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. In this paper we present an analysis of current literature on neonatal hepatitis, with a particular focus on giant cell hepatitis, and examines epidemiological data on these diseases, including statistics from the Russian Federation. A clinical case of liver involvement in an infant is presented, describing the course of the disease and the pathomorphological features of organ tissues, including the liver. Based on the obtained data, the diagnostic challenges of giant cell hepatitis are substantiated; in this case, they were associated with the rapidly deteriorating condition of the child, as well as the significant contribution of a competing disease to the development of an unfavorable outcome. The presented histological images demonstrate liver damage resulting from an unspecified intrauterine infection. It is important to note that studying this pathology helps ensure timely medical care, improve preventive measures, and increase the likelihood of favorable outcomes in early childhood liver diseases.

Keywords: *neonatal hepatitis, giant cell hepatitis, intrauterine infection, septic coagulopathy, thrombohemorrhagic syndrome*

For citation: Ermilov V. E., Ershevskaya A. B., Rumyantsev Ye. Ye., Matyushkina S. D. Giant cell hepatitis: pathomorphology and diagnostic challenges // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 554–565. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).554-565

Введение

Неонатальный гепатит (НГ) (врожденный, внутриутробный гепатит) относится к воспалительным заболеваниям печени с явлениями инфекционного поражения дистрофического или пролиферативного характера, возникающим в антенатальном периоде либо в первые 3 месяца жизни [1].

Частота встречаемости неонатальных гепатитов составляет 1:5 000–10 000 [1].

В формировании данного диагноза участвует совокупность следующих клинико-лабораторных критериев: грудной возраст (2–12 месяцев), гепато- или гепатоспленомегалия, затяжная конъюгационная желтуха, структурные и функциональные нарушения печени [2].

Этиология НГ разнообразна. Патологию гепатобилиарной системы у новорожденных связывают с инфекционными факторами в 10–45,9% случаев [1]. В 20–45,1% случаев [3] наиболее частыми агентами, поражающими печень, являются вирусы: цитомегаловирус, вирус простого герпеса, энтеровирусы, вирусы гепатитов В и С, вирус Эпштейна–Барр и др. Перинатальное инфицирование цитомегаловирусной инфекцией обнаруживается у 1–2% всех новорожденных [1].

Формирование неонатального гепатита может быть спровоцировано рядом бактериальных инфекций, таких как сифилис, токсоплазмоз, микоплазмоз, хламидиоз, стрептококковая инфекция.

Этиологическими факторами развития данного заболевания могут явиться генетическая предрасположенность, аутоиммунная патология, пороки развития желчевыводящих путей, поражение печени лекарственными средствами, наследственные ферментопатии (тирозинемия, галактоземия, болезнь семьи Байлер, болезни Гоше, Ниманна–Пика тип С, недостаточность аргиназы, дефицит α 1-антитрипсина, а также гемохроматоз, мукополисахаридозы и др.) [1]. На долю идиопатических неонатальных гепатитов приходится, по данным разных авторов, от 13,0 до 78,0% случаев [2]. Сроки и особенности клинической манифестации неонатального гепатита различаются в зависимости от этиологии состояния. Именно поэтому симптомы НГ могут возникать и в первые часы жизни, и спустя месяцы [4].

Цель статьи – на примере представленного клинического случая, ознакомившись с литературными данными, изучить особенности патоморфологии гигантоклеточного гепатита.

Материалы и методы

Выполнен обзор литературы в отечественных и зарубежных информационных базах данных Pubmed, Scopus, Google Scholar, CyberLeninka, Elibrary.ru по ключевым

словам «неонатальный гепатит», «гигантоклеточный гепатит», «коагулопатии у детей первого года жизни», «синдром полиорганной недостаточности у детей первого года жизни», «сепсис у детей первого года жизни». Глубина поиска – 2012–2025 гг.

Проанализирован клинический случай двухмесячного ребенка, находившегося на лечении в одном из стационаров Новгородской области.

Результаты исследования

Девочка А., 2 мес. 27 суток, поступила в стационар в экстренном порядке с жалобами на повышение температуры тела до 37,5 °С, многократную рвоту, жидкий зеленый стул. Состояние ребенка ухудшалось последние 4 суток, за медицинской помощью родители не обращались.

Ребенок родился доношенным с весом – 3200 гр, ростом – 52 см. Состоит на учете у кардиолога по поводу дефекта межжелудочковой перегородки 3 мм, открытого овального окна 2 мм.

При поступлении состояние ребенка тяжелое. Физическое развитие среднее, гармоничное, вес 5 кг, рост 56 см. Психомоторное развитие: ребенок в сознании, удерживает головку, фиксирует взгляд, крик слабый, монотонный, рефлексy снижены. Большой родничок 2,0 x 2,0 см, западает. Менингеальных знаков нет. Кожные покровы сухие, субиктеричные. Цвет склер глаз неизменен. Подкожная жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Дыхание пуэрильное, проводится во все отделы легких, частота дыхательных движений 38 в минуту. Тоны сердца ритмичные, систолический шум, частота сердечных сокращений 132 в минуту. Живот распластан, западает в нижних отделах, перитонеальных знаков нет. Печень у края правой реберной дуги, край эластический, закруглен. Селезенка не пальпируется. Стул однократно, разжиженный с зеленью. Наружные половые органы сформированы правильно по женскому типу. При осмотре не мочилась.

Учитывая данные анамнеза и объективного осмотра, выставлен предварительный диагноз: динамическая кишечная непроходимость. Проведено рентгенологическое и ультразвуковое исследование органов брюшной полости с пассажем водорастворимого контраста по кишечнику. Заключение: уровни жидкости и свободного газа в брюшной полости не определяются, по правому флангу живота визуализируются 2 перераздутые петли кишки с отсутствием газонаполнения в нижних отделах. После введения через назогастральный зонд водорастворимого контраста омнипак 20 мл на серии снимков через 30 минут, 90 минут, 180 минут контраст заполнил толстую кишку, обнаружилось малое количество контраста в памперсе. Принято решение о консервативном ведении ребенка с динамическим наблюдением витальных функций.

Выполнены лабораторные исследования. Общий анализ крови на момент поступления: лейкоциты $14,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 65,4%, лимфоциты 25,6%,

моноциты 7,5%, эозинофилы 0,7%, базофилы 0,8%, эритроциты $2,67 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 76 г/л, гематокрит 23%, тромбоциты $390 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов 7 мм/час.

Биохимический анализ крови при поступлении: общий белок 71 г/л, мочевины 5,5 ммоль/л, креатинин 22 ммоль/л, общий билирубин 41 ммоль/л, прямой билирубин 24,7 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 141 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 198 Ед/л, глюкоза 7,1 ммоль/л, С-реактивный белок <5 мг/л.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время 54,5 с., международное нормализованное отношение 3,2, протромбиновый индекс 31,4%, тромбиновое время 13,6 с., фибриноген 2,49 г/л, время свертывания крови 4 мин., длительность кровотечения 2 мин.

Общий анализ мочи: желтая, мутная, белок 0,3 г/л, эпителий плоский 0–1 в п/зр, лейкоциты 8–14 в п/зр, эритроциты 2–3 в п/зр, удельный вес 1015, рН 6,5.

Начата инфузионная терапия с учетом физиологической потребности: переливание свежзамороженной плазмы, эритроцитарной массы на фоне антибактериальной терапии (ампициллин сульбактам), транексам.

В течение суток состояние ребенка с отрицательной динамикой: развилось угнетение сознания, выбухание большого родничка. Отмечалась нестабильная гемодинамика (на фоне вазопрессорной поддержки дофамином 6 мг/кг/мин артериальное давление 75/40 мм. рт. ст.). В связи с нарушением сознания, самостоятельного эффективного дыхания (снижение сатурации до 50%) начата протективная искусственная вентиляция легких.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга. Заключение: смещение срединных структур до 10 мм слева. Серое и белое вещество мозга не дифференцируется. Определяется крупная внутримозговая гематома в правой теменной доли, размерами 40 x 50 x 60 мм, окруженная зоной перифокального отека (11 мм). Боковые желудочки ассиметричны ($D < S$), левый желудочек компримирован, миндалины мозжечка вклинены в большое затылочное отверстие, костно-травматических изменений не определяется. Внутримозговая гематома правой теменной доли с масс-эффектом влево. Внутривентрикулярное кровоизлияние.

По совокупности данных было установлено острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии. Внутримозговая гематома правой теменной и затылочной доли. Динамическая кишечная непроходимость. Энтероколит неуточненной этиологии.

По жизненным показаниям под общей анестезией проведено оперативное лечение – краниотомия теменно-затылочной локализации, удаление внутримозговой гематомы объемом 50 мл.

В раннем послеоперационном периоде состояние ребенка стремительно ухудшалось. Диагностирована кома 3 степени, атония, арефлексия. Реанимационные мероприятия, продолжавшиеся 45 минут, оказались неэффективными. Была констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз: основное заболевание: энтероколит неуточненной этиологии. Динамическая кишечная непроходимость. Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии с образованием внутримозговой гематомы в правой теменной и затылочной области. Отек мозга с дислокацией миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Состояние после краниотомии теменно-затылочной локализации справа, удаления внутримозговой гематомы. Осложнение основного заболевания: сепсис (pSOFA 96). Септический шок. Синдром полиорганной недостаточности. Септическая коагулопатия в стадии гипокоагуляции.

Сопутствующие заболевания: дефект межпредсердной перегородки 2 мм, дефект межжелудочковой перегородки 3 мм. Анемия тяжелой степени (гемоглобин 76 г/л).

Основные особенности, обнаруженные при макроскопическом исследовании: в головном мозге отмечаются полнокровие и множественные кровоизлияния в твердую и арахноидальную оболочки больших полушарий. Борозды и извилины сглажены. Ткань мозга отечная, размягченная, на разрезе стертость границ между серым и белым веществом. Внутривентрикулярные кровоизлияния. На миндалинах мозжечка – борозды вдавления в области большого затылочного отверстия, кровоизлияния в оболочки и намете. Состояние после краниотомии теменно-затылочной локализации справа, удаление внутримозговой гематомы. В теменно-височной доле справа – полость 40 x 56 x 60 мм, стенки покрыты размягченным белым веществом мозга.

Темная жидкая кровь в полостях сердца и крупных сосудах. Дефект межпредсердной перегородки 2 мм, дефект межжелудочковой перегородки 3 мм. Внутренние органы отечные, полнокровные, неравномерного кровенаполнения, ткань дряблая. Множественные кровоизлияния в серозные и слизистые оболочки, в ткань внутренних органов на разрезе; кровоизлияния и некроз мозгового слоя надпочечников.

Печень дряблая на ощупь, дистрофичная, неравномерного кровенаполнения. С поверхности и на разрезе ткань печени красно-коричневого цвета. Внепеченочные желчные протоки проходимы для желчи. Желчный пузырь обычных размеров, в просвете определяется желтая желчь.

Гистологическая картина: В печени отмечается резкое полнокровие, тромбы в мелких сосудах, дистрофия и некроз гепатоцитов, воспалительная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация, фиброз в портальных трактах и паренхиме, дискомплексация печеночных балок, наличие симпластов (гигантоклеточная трансформация гепатоцитов), холестаза (рисунок 1).

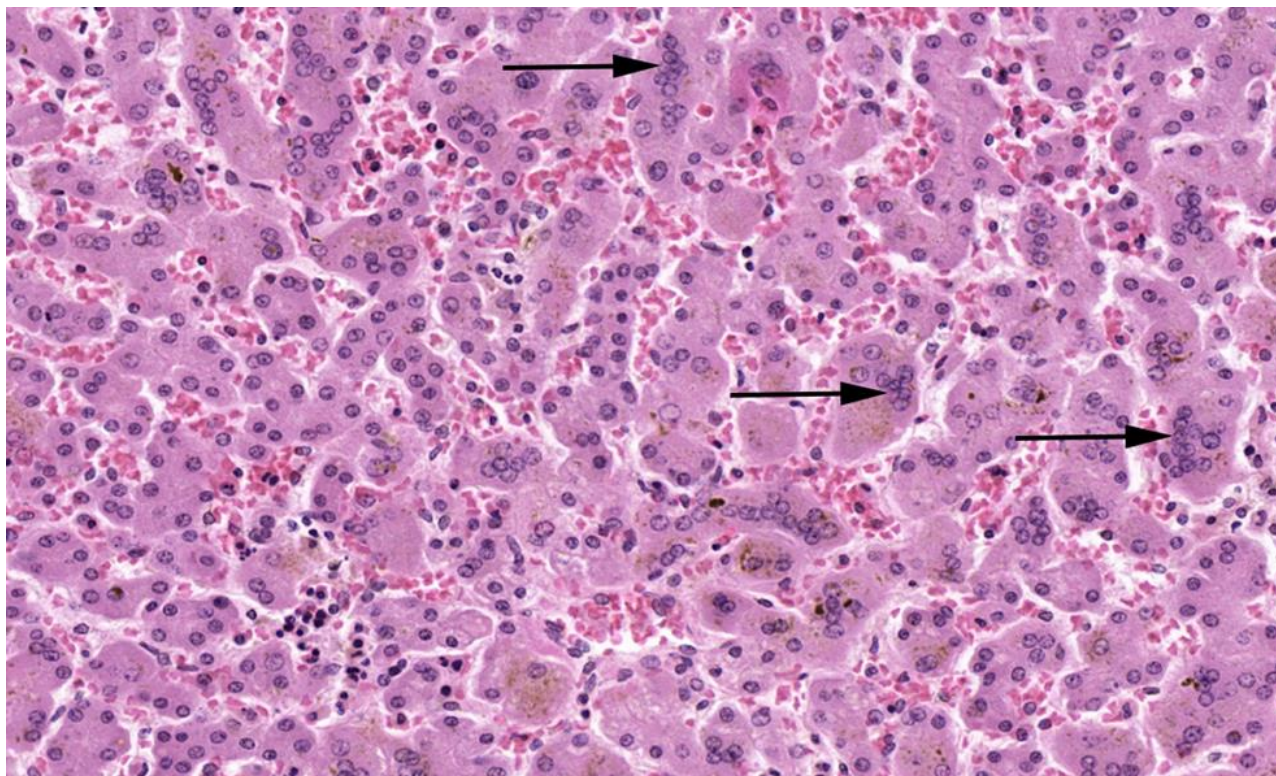


Рисунок 1. Патологические изменения в ткани печени, окраска гематоксилином и эозином, х 200. Стрелками указаны симпласты из гепатоцитов

Полнокровие и отек, множественные кровоизлияния, тромбоз мелких сосудов внутренних органов, некроз канальцев почек, мозгового вещества надпочечников, очаговая воспалительная инфильтрация в миокарде, стенке желудка и кишечника.

При посмертном бактериологическом исследовании в кишке, легком, печени, селезенке и в крови обнаружен *Enterobacter cloacae*.

На основании патологоанатомического исследования установлен патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: Врожденный гигантоклеточный гепатит. Конкурирующее заболевание: Сепсис, вызванный *Enterobacter cloacae*. Осложнение основного заболевания: Тромбогеморрагический синдром: кровоизлияние в теменно-затылочную область правого полушария головного мозга – внутримозговая гематома размерами 40 x 56 x 60 мм и объемом 69 мл. Внутрижелудочковые кровоизлияния. Отек и набухание головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Множественные кровоизлияния в серозные и слизистые оболочки, внутренние органы; кровоизлияния и некроз мозгового слоя надпочечников, желудочно-кишечное кровотечение. Множественные стазы и фибриновые тромбы в мелких сосудах внутренних органов. Септический шок. Синдром полиорганной недостаточности: дистрофия и некроз гепатоцитов, эпителия извитых канальцев почек, межмышечной отек и дистрофия кардиомиоцитов. Спленомегалия.

Операция: краниотомия теменно-затылочной локализации справа, удаление внутримозговой гематомы.

Сопутствующие заболевания: Врожденные пороки сердца: дефект межпредсердной перегородки 2 мм, дефект межжелудочковой перегородки 3 мм. Анемия тяжелой степени.

При сравнении клинического и патологоанатомического диагнозов зафиксировано расхождение I класса, обусловленное объективными причинами: тяжелое состояние пациента, краткосрочное пребывания в учреждении, отсутствие показаний к прижизненному гистологическому исследованию ткани печени. Это расхождение не повлияло на исход заболевания.

Обсуждение результатов

Анализ материалов клинического случая и литературных источников позволяет утверждать, что неблагоприятный исход у пациента обусловлен комбинацией факторов: формированием септической коагулопатии, которая возникла в результате транслокации флоры при динамической кишечной непроходимости и массивному повреждению эндотелия сосудов с обнажением субэндотелиальных структур, что вызывает адгезию тромбоцитов и активацию факторов свертывания крови. Развитие гиперкоагуляции привело к микротромбозу, недостаточности кровообращения в органах и развитию синдрома полиорганной недостаточности.

В то же время выявленная гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, фиброз в портальных трактах и паренхиме печени свидетельствует о давности воспалительного процесса, на основании чего можно предположить ее повреждение в результате внутриутробной инфекции. Результатом сформировавшегося повреждения печени явилось нарушение ее синтетической функции, в том числе в отношении плазменных факторов свертывания.

Совокупность данных факторов привела к дисбалансу в системе гемостаза и развитию фазы гипокоагуляции, о чем свидетельствуют данные коагулограммы и множественные кровоизлияния в жизненно важные органы (головной мозг, надпочечники).

Гигантоклеточный гепатит в данном случае следует расценивать проявлением более общей патологии, неонатального гепатита.

Нередкой гистологической находкой в печени при неонатальном гепатите является гигантоклеточный гепатит, который дебютирует как идиопатический неонатальный гепатит. Под термином гигантоклеточный гепатит (ГКГ) понимается гистологический диагноз, для которого характерна гигантоклеточная трансформация гепатоцитов и воспалительная инфильтрация паренхимы печени. Данное состояние наиболее часто встречается при описании биопсийного или аутопсийного материала

у новорожденных и детей младшего возраста (в первые годы жизни) и гораздо реже диагностируется у взрослых (постинфекционный гигантоклеточный гепатит) [5–7].

Образование гигантских многоядерных синцитиальных гепатоцитов патогенетически может быть связано либо с несовершенным клеточным делением, при котором после кариокинеза не происходит разделения цитоплазмы, либо с деструкцией соседних клеточных мембран и слиянием гепатоцитов. Однако точный патогенез остается неизученным [5, 6].

Клинические проявления имеют широкий диапазон: от бессимптомного течения, незначительного повышения уровня трансаминаз, до развития фиброза и фульминантного гепатита [5, 1].

К характерным проявлениям неонатального гепатита относят: иктеричность кожных покровов, слизистых и склер, гепатомегалию либо гепатоспленомегалию, частую рвоту, нарушение стула, повышение температуры тела, геморрагический синдром, анемию. Редко наблюдаемая и возникающая в тяжелых случаях неврологическая симптоматика, включает в себя развитие парезов, снижение рефлексов, нарушение актов глотания и сосания, судороги, возможно возникновение менингеальных знаков [1].

Характерная морфологическая картина гигантоклеточного гепатита, равно как и очаги экстрамедуллярного гемопоэза, является неспецифической реакцией гепатоцитов на разнообразные неблагоприятные воздействия и не позволяет судить об этиологии заболевания [3, 8, 9].

Именно по этой причине большая часть эпизодов ГКГ обозначаются как идиопатические [10]. Однако, изучая исследования последних лет, можно отметить, что иногда удастся предположить этиологические (триггерные) факторы: некоторые лекарственные средства (метотрексат, амитриптилин, хлордiazепоксид, хлорпромазин и др.), вирусные инфекции (гепатит А, В, С, Е, герпес-вирус (особенно 4-го, 5-го, 6-го типов), вирус папилломы человека, вирус иммунодефицита человека, парамиксовирусами), некоторые аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полиартрит, язвенный колит, аутоиммунная гемолитическая анемия, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, узелковый полиартериит, первичный билиарный цирроз) и другие причины. Для данного состояния характерно быстрое прогрессирование и высокая летальность – 50% [5, 9].

В дифференциальной диагностике неонатальных гепатитов решающую роль может сыграть такое исследование как пункционная биопсия печени, однако частота ее применения в педиатрической практике низка из-за высокого риска осложнений и ряда других недостатков. Не доступно проведение данной процедуры при фульминантном течении гепатита, тяжелом состоянии пациента, что, наряду с атипичной симптоматикой или недостаточностью анамнестических данных, может приводить к ошибкам прижизненной клинической диагностики [11]. Метаболические

болезни могут выявиться при обследовании крови пациента на α 1-антитрипсин, железо, ферритин, галактозу и галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазу, аргиназу. Проведение серологических исследований у новорожденных – определение IgM, IgG не дает полной картины, поскольку незрелая иммунная система новорожденных синтезирует их в малом объеме. Для предположения аутоиммунной природы заболевания обязательным критерием является обнаружение аутоантител: при аутоиммунном гепатите 1-го типа – ANA и/или ASMA, при аутоиммунном гепатите 2-го типа – anti-LKM-1, гипер-гамма-глобулинемии [12, 13].

Однозначной стратегии консервативной терапии при обнаружении неонатального гепатита с морфологической картиной гигантоклеточного гепатита на данный момент не предложено. Известны случаи применения кортикостероидов, азатиоприна с последующим лечением ритуксимабом и внутривенной иммуноглобулиновой терапией при гигантоклеточном гепатите, ассоциированном с аутоиммунной гемолитической анемией [14]. В настоящее время в литературе описано достаточно большое количество случаев такой ассоциации. Обычно для достижения биохимической ремиссии при аутоиммунных гепатитах применяется терапия первой линии (кортикостероиды, азатиоприн), терапия второй линии (альтернативное лечение) включает в себя применение циклоспорина, такролимуса, микофенолата мофетила, 6-меркаптопурина [8, 12]. При гигантоклеточном гепатите неустановленной этиологии применяются гепатопротекторные препараты, дезинтоксикационная терапия, мембраностабилизаторы, при явлениях холестаза – желчегонные препараты. Зачастую единственным методом лечения будет служить ортотопическая пересадка печени, которая, несомненно, связана с серьезными рисками [7, 8].

В описанном клиническом случае наблюдается тяжелое состояние ребенка с молниеносным развитием жизнеугрожающих осложнений, что послужило причиной для невыполнения пункционной биопсии печени, без которой постановка данного диагноза априори невозможна, хотя знание этиологии помогло бы задать лечению необходимое направление.

Заключение

Таким образом, непосредственной причиной смерти больного следует считать тяжелый тромбгеморрагический синдром, осложненный кровоизлиянием в головной мозг с развитием отека со вклиниванием мозжечка в большое затылочное отверстие. Причиной тяжелой коагулопатии стало сочетание длительного повреждения печени, на что указывают увеличение размера клеток, слияние гепатоцитов с формированием симпластов, а также инфильтрат воспалительной природы и повреждение эндотелия сосудов в результате транслокации бактериальной флоры кишечника с развитием сепсиса. Гигантоклеточный гепатит

не был диагностирован прижизненно вследствие молниеносного развития осложнений на фоне тяжелого состояния пациента. Изучение гигантоклеточного гепатита критически важно, поскольку заболевание часто приводит к тяжелым последствиям – ранней инвалидизации, риску летального исхода и формированию неблагоприятного прогноза при поражении печени.

Список литературы

1. Ермолаева Ю. А., Самарина С. В., Саган Е. В., Згерская Т. В., Самойлова Ю.Г. Врожденные инфекции: учебное пособие. Томск: Изд-во СибГМУ, 2024. 195 с.
2. Ефремова Н. А., Горячева Л. Г., Рогозина Н. В., Алексеева Л. А., Котив М. Я. Клинико-лабораторные особенности неонатальных гепатитов различной этиологии // Детские инфекции. 2012. 11 (2). 8–11.
3. Ушакова Р. А., Ковтун О. П., Бейкин Я. Б. Современные аспекты диагностики, лечения и прогноза течения гепатитов у детей раннего возраста: монография. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2018. 220 с.
4. Хаертынов Х. С., Анохин В. А., Низамова Э. Р. Клинико-эпидемиологические особенности неонатальных гепатитов // Казанский медицинский журнал. 2012. 93 (6). 921–926.
5. Xiao Y., Gao ZH., Deschenes M. Autoimmune post-infantile giant cell hepatitis: a case report and review of the literature // Canadian liver journal. 2021. 4 (2). 104–109. DOI: 10.3138/canlivj-2020-0024
6. Jiao J., Zhang X. Post-infantile giant cell hepatitis: a literature review and meta-analysis // Journal of clinical and translational pathology. 2022. 2 (3). 100–107. DOI: 10.14218/jctp.2022.00016
7. Poddighe D., Madiyeva A., Talipova D., Umirbekova B. Infantile giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia // World journal of hepatology. 2021. 13 (4). 411–420. DOI: 10.4254/ wjh.v13.i4.411
8. Nastasio S., Matarazzo L., Sciveres M., Maggiore G. Giant cell hepatitis associated with autoimmune hemolytic anemia: an update // Translational gastroenterology and hepatology. 2021. 6. 25. DOI: 10.21037/tgh.2020.03.10
9. Надеев А. П., Карпов М. А., Абышев А. А., Овсянко Е. В. Патоморфологическая и этиологическая характеристика инфекционного поражения печени и желудочно-кишечного тракта у новорожденных // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. 182 (10). 65–70. DOI: 10.21037/tgh.2020.03.10
10. Torbenson M., Hart J., Westerhoff M., Azzam R. K., Elgendi A., Mziray-Andrew H. C., Kim G. E., Scheimann A. Neonatal giant cell hepatitis: histological and etiological findings // The American journal of surgical pathology. 2010. 34 (10). 1498–1503. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f069ab
11. Кирилочев О. К. Причины, частота возникновения и возможности устранения диагностических ошибок у новорожденных и детей первого года жизни // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. 65 (3). 53–60. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-53-60
12. Григорьев К. И., Выхристюк О. Ф. Аутоиммунный гепатит у детей // Лечебное дело. 2022. 3–4. 4–13. DOI: 10.24412/2071-5315-2022-12913

13. Румянцев Е. Е., Стриканов И. А. Роль морфологического исследования и лабораторных методов в диагностике аутоиммунного гепатита // Вестник НовГУ. 2023. 4 (133). 587–598. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).587-598
14. Csernus K., Tészás A., Ottóffy G., Dezsőfi-Gottl A., Tárnok A. Association of giant cell hepatitis and autoimmune hemolytic anemia in infancy // Orvosi Hetilap. 2023. 164 (36). 1432–1436. DOI: 10.1556/650.2023.32848 (In Hungarian).

References

1. Ermolaeva Y. A., Samarina S. V., Sagan E. V., Zgerskaya T. V., Samoylova Y.G. Congenital Infections: Textbook. Tomsk: SibGMU Publ., 2024. 195 p. (In Russian).
2. Efremova N. A., Goryacheva L. G., Rogozina N. V., Alekseeva L. A., Kotiv M. Ya. Clinical and laboratory features of neonatal hepatitis of various etiologies // Children infections. 2012. 11 (2). 8–11. (In Russian).
3. Ushakova R. A., Kovtun O. P., Beykin Ya. B. Modern aspects of diagnosis, treatment, and prognosis of hepatitis in early childhood: monograph. Yekaterinburg: UGMU Publishing, 2018. 220 p. (In Russian).
4. Khaertynov Kh. S., Anokhin V. A., Nizamova E. R. Clinical and epidemiological features of neonatal hepatitis // Kazan medical journal. 2012. 93 (6). 921–926. (In Russian).
5. Xiao Y., Gao ZH., Deschenes M. Autoimmune post-infantile giant cell hepatitis: a case report and review of the literature // Canadian liver journal. 2021. 4 (2). 104–109. DOI: 10.3138/canlivj-2020-0024
6. Jiao J., Zhang X. Post-infantile Giant Cell Hepatitis: A Literature Review and Meta-analysis // Journal of clinical and translational pathology. 2022. 2 (3). 100–107. DOI: 10.14218/jctp.2022.00016
7. Poddighe D., Madiyeva A., Talipova D., Umirbekova B. Infantile giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia // World journal of hepatology. 2021. 13 (4). 411–420. DOI: 10.4254/ wjh.v13.i4.411
8. Nastasio S., Matarazzo L., Sciveres M., Maggiore G. Giant cell hepatitis associated with autoimmune hemolytic anemia: an update // Translational gastroenterology and hepatology. 2021. 6. 25. DOI: 10.21037/tgh.2020.03.10
9. Nadeev A. P., Karpov M. A., Abyshev A. A., Ovsyanko E. V. Pathomorphological and etiological characteristics of infectious liver and gastrointestinal tract lesions in newborns // Experimental and clinical gastroenterology. 2020. 182 (10). 65–70. DOI: 10.21037/tgh.2020.03.10 (In Russian).
10. Torbenson M., Hart J., Westerhoff M., Azzam R. K., Elgendi A., Mziray-Andrew H. C., Kim G. E., Scheimann A. Neonatal giant cell hepatitis: histological and etiological findings // The American journal of surgical pathology. 2010. 34 (10). 1498–1503. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f069ab
11. Kirilochev O. K. Causes, incidence, and possibilities to eliminate diagnostic errors in newborns and infants under one year // Russian bulletin of perinatology and pediatrics. 2020. 65(3). 53–60. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-53-60 (In Russian).
12. Grigoriev K. I., Vykhristyuk O. F. Autoimmune hepatitis in children // The journal of general medicine. 2022. 3–4. 4–13. DOI: 10.24412/2071-5315-2022-12913 (In Russian).
13. Rummyantsev Ye. Ye., Strikanov I. A. The role of morphological examination and laboratory methods in the diagnosis of autoimmune hepatitis // Vestnik NovSU. 2023. 4 (133). 587–598. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).587-598 (In Russian).

14. Csernus K., Tészás A., Ottóffy G., Dezsőfi-Gottl A., Tárnok A. Association of giant cell hepatitis and autoimmune hemolytic anemia in infancy // Orvosi Hetilap. 2023. 164 (36). 1432–1436. DOI: 10.1556/650.2023.32848 (In Hungarian).

Информация об авторах

Ермилов Владимир Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0008-9610-0511, Vladimir.Ermilov@novsu.ru

Ершевская Александра Болеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-0383-1331, Alexandra.Ershevskaya@novsu.ru

Румянцев Егор Евгеньевич – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0003-4350-5503, Egor.Rumyantsev@novsu.ru

Матюшкина Серафима Дмитриевна – ассистент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0008-7454-7777, Serafima.Matyushkina@novsu.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

УДК 616.831.9:616-091

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).566-572

Поступила в редакцию / Received 29.09.2025

ГРНТИ 76.29.51+76.03.49

Специальность ВАК 3.3.2.

Принята к публикации / Accepted 20.11.2025

Научная статья

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ ПРИЧИН СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Наливкина Н. А., Чирский В. С., Коваленко А. Н., Затворницкий Л. Е.

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

Аннотация. Целью исследования стало уточнение морфологических критериев диагностики синдрома Уотерхауса–Фридериксена, инфекционно-токсического шока, отека головного мозга при генерализованных формах менингококковой инфекции. В основу исследования положен морфологический анализ 35 архивных случаев летальных исходов пациентов с менингококковой инфекцией. По результатам исследования, морфологическим критерием синдрома Уотерхауса–Фридериксена как непосредственной причины смерти при генерализованных формах менингококковой инфекции являются кровоизлияния, захватывающие более 30% коркового вещества надпочечников. Морфологическим критерием инфекционно-токсического шока как непосредственной причины смерти при генерализованных формах менингококковой инфекции являются полнокровные капилляры, занимающие более 40% объема межальвеолярных перегородок легких. Наличие у больных с генерализованными формами менингококковой инфекции кровоизлияний, захватывающих более 30% коркового вещества надпочечников, полнокровных капилляров, занимающих более 40% объема межальвеолярных перегородок легких, свидетельствует о том, что их непосредственной причиной смерти является сочетание синдрома Уотерхауса–Фридериксена и инфекционно-токсического шока. Отек головного мозга как самостоятельная непосредственная причина смерти больных с генерализованными формами менингококковой инфекции характерна при наличии у больного странгуляционной борозды, брадикардии, кровоизлияниях, захватывающих менее 30% коркового вещества надпочечников и удельном объеме капилляров в легких в границах от 25 до 40%.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, морфологические критерии, непосредственная причина смерти

Для цитирования: Наливкина Н. А., Чирский В. С., Коваленко А. Н., Затворницкий Л. Е. Морфологические критерии диагностики непосредственных причин смерти у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 566–572. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).566-572

Research Article

MORPHOLOGICAL CRITERIA FOR DIAGNOSING THE IMMEDIATE CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH GENERALIZED FORMS OF MENINGOCOCCAL INFECTION

Nalivkina N. A., Chirsky V. S., Kovalenko A. N., Zatvornicky L. E.

S. M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Abstract. The aim of the study was to clarify the morphological criteria for diagnosing Waterhouse–Friderichsen syndrome, infectious toxic shock, and cerebral edema in generalized forms of meningococcal infection. The study was based on a morphological analysis of 35 archived fatal cases of patients with meningococcal infection. According to the study results, the morphological criterion of Waterhouse–

Friderichsen syndrome as an immediate cause of death in generalized forms of meningococcal infection is the presence of hemorrhages involving more than 30% of the adrenal cortex. The morphological criterion of infectious toxic shock as an immediate cause of death in generalized forms of meningococcal infection is the presence of congested capillaries occupying more than 40% of the volume of the interalveolar septa of the lungs. The presence in patients with generalized forms of meningococcal infection of adrenal hemorrhages involving more than 30% of the adrenal cortex and congested capillaries occupying more than 40% of the volume of the interalveolar septa of the lungs indicates that the immediate cause of death is a combination of Waterhouse–Friderichsen syndrome and infectious toxic shock. Cerebral edema as an immediate cause of death is considered an independent cause in patients with generalized forms of meningococcal infection when the patient presents with a strangulation groove, bradycardia, adrenal hemorrhages involving less than 30% of the adrenal cortex, and a capillary volume fraction in the lungs ranging from 25% to 40%.

Keywords: *meningococcal infection, morphological criteria, immediate cause of death*

For citation: Nalivkina N. A., Chirsky V. S., Kovalenko A. N., Zatvornicky L. E. Morphological criteria for diagnosing the immediate causes of death in patients with generalized forms of meningococcal infection // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 566–572. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).566-572

Введение

Менингококковая инфекция (МИ) сохраняет свою актуальность как глобальная проблема здравоохранения из-за своего непредсказуемого, часто молниеносного течения, а также высокого риска летального исхода [1, 2].

По данным литературы, течение инфекционного процесса при данной патологии может привести к наступлению летального исхода вследствие:

- инфекционно-токсического шока (ИТШ);
- синдрома Уотерхауса–Фридериксена (СУФ) с развитием острой надпочечниковой недостаточности (ОНН);
- отека головного мозга (ГМ) вследствие вклинения продолговатого мозга и мозжечка в большое затылочное отверстие [3].

Несмотря на изученность клинических и морфологических критериев диагностики данных синдромов, общие их патогенетические механизмы, связанные с развитием системного инфекционно-воспалительного процесса, вызывают значительные затруднения при проведении в каждом конкретном случае как прижизненной, так и посмертной дифференциальной диагностика осложнений генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ) [4, 5].

Поэтому целью исследования стало уточнение морфологических критериев диагностики ОНН, ИТШ, отека ГМ при ГФМИ.

Материалы и методы

В основу исследования положено клинико-морфологический анализ 35 архивных случаев летальных исходов пациентов с клиническим диагнозом: менингококковая инфекция. Среди наблюдений было примерно равное соотношение мужчин и женщин. Их возраст колебался от 1 года до 56 лет. У всех пациентов были

такие летальные исходы как инфекционно-токсический шок, острая надпочечниковая недостаточность за счет СУФ, отек – набухание головного мозга.

Проводилось гистологическое исследование архивных препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Изучение препаратов проводили с использованием светооптического микроскопа Zeiss Scope 1.

Определяли по клиническим данным наличие премортальной брадикардии, количественным методом – удельный объем капилляров в легких, кровоизлияния в корковом веществе надпочечников. Их подсчет был произведен с помощью окулярного морфометрического устройства многоцелевого назначения в 10 полях зрения и вычислением среднего значения [6]. Индекс Керногана артерий и вен в легком изучали в 10 полях зрения соотношением толщины стенки к ее просвету умноженную на 100% и вычислением среднего значения [7]. Полуколичественным методом оценивали головной мозг (перипеллюлярный и периваскулярный отек, наличие странгуляционной борозды). Вывод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с помощью персонального компьютера и пакета «Microsoft Office 2016». Статистическая обработка результатов выполнена при помощи табличного редактора «Excel», в частности, его модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм», а также пакета «Statistica 10 for Windows».

Результаты исследования

Методология исследования подразумевала на первом его этапе на основе комплексного клинико-анатомического анализа выделить следующие группы умерших пациентов:

- 1) с признаками СУФ и отсутствием признаков ИТШ и отека ГМ;
- 2) с признаками ИТШ и отсутствием признаков СУФ и отека ГМ;
- 3) с признаками отека ГМ и отсутствием признаков СУФ и ИТШ.

Данная задача решалась следующим образом: из общей выборки пациентов, умерших вследствие ГФМИ (35 чел.), были удалены пациенты (9 чел.) с наличием странгуляционной борозды, как общепризнанного морфологического критерия отека ГМ и последующего его вклинения в большое затылочное отверстие.

Далее рассматривалось распределение оставшихся 26 пациентов с ИТШ и/или СУФ в зависимости от выраженности различных морфологических признаков. Стратификация их по степени выраженности повреждения коркового вещества надпочечников вследствие кровоизлияний в них и удельного объема капилляров легких (рисунок 1) позволила нам получить распределение, где большая их часть (21 чел.) находилась в двух областях:

- 1) с высоким (более 30%) удельным объемом кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и малым (менее 40%) удельным объемом капилляров в легких (15 чел.);

2) с низким (менее 30%) удельным объемом кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и высоким (более 40%) удельным объемом капилляров в легких (6 чел.).

Особое внимание обращала на себя область графика с низким (менее 30%) удельным объемом кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и малым (менее 40%) удельным объемом капилляров в легких, где пациентов не было, то есть при данных объемах кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и капилляров в легких больные не умирают от СУФ и ИТШ.

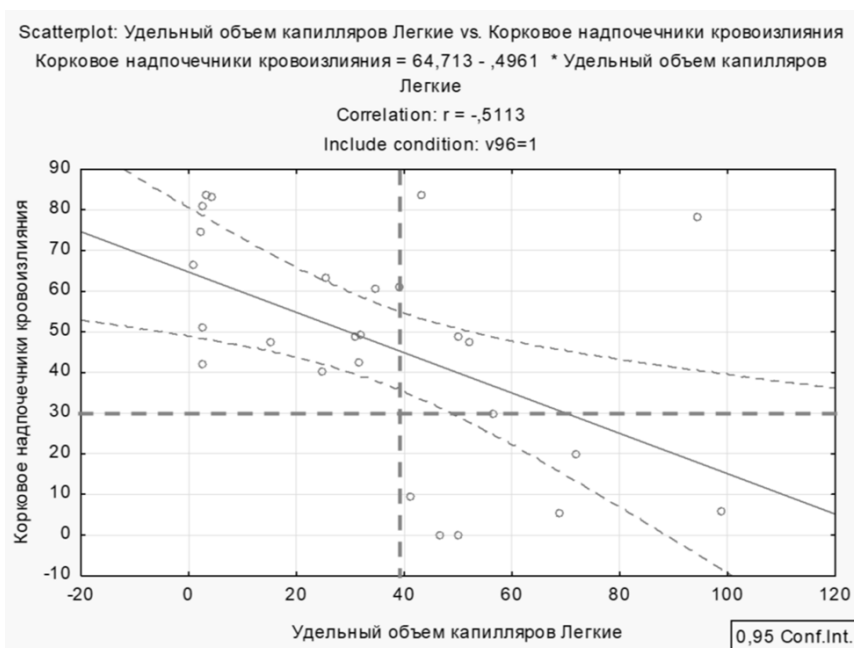


Рисунок 1. Стратификация пациентов по степени выраженности морфологических признаков ИТШ и СУФ

Данный промежуточный вывод позволил нам сделать заключение, что в первой группе пациентов были умершие от СУФ, а во второй – от ИТШ. Кроме того, пациенты в группе с высоким (более 30%) удельным объемом кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и высоким (более 40%) удельным объемом капилляров в легких (5 чел.) умирали от СУФ и ИТШ. Результаты данного этапа исследования были нами представлены ранее [8].

Определившись с морфологическими критериями ИТШ и ОНН, мы добавили пациентов (9 чел.) с признаками отека ГМ и построили новый плот (рисунок 2).

Данные пациенты распределились следующим образом:

– 3 пациента оказались в области с низким (менее 30%) удельным объемом кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и удельным объемом капилляров в легких в границах от 25 до 40% (IV область); данная группа характеризовалась также наличием у больных в премортальном периоде брадикардии, которая встречалась только в этой группе и подтверждала нарушение функции продолговатого мозга;

- 2 пациента – в области с высоким (более 30%) удельным объемом кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и малым (менее 40%) удельным объемом капилляров в легких (брадикардии не было);
- 1 пациент – в области с низким (менее 30%) удельным объемом кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и высоким (более 40%) удельным объемом капилляров в легких (брадикардии не было);
- 3 пациента – в области с высоким (более 30%) удельным объемом кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и высоким (более 40%) удельным объемом капилляров в легких (брадикардии не было).

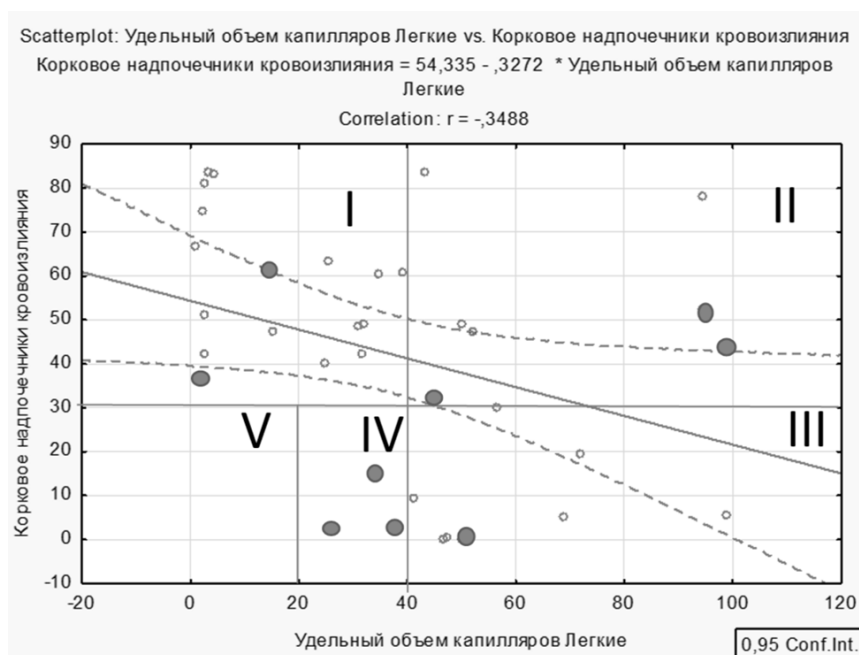


Рисунок 2. Стратификация пациентов по степени выраженности отека ГМ

Данное распределение позволило нам сделать вывод о том, что отек ГМ, как самостоятельную НПС больных с ГФМИ, можно рассматривать при низких (менее 30%) удельном объеме кровоизлияний в корковом веществе надпочечников и удельном объеме капилляров в легких (в границах от 25 до 40%). В остальных случаях наличие странгуляционной борозды (без брадикардии) необходимо расценивать как признаки имевшегося отека ГМ, не имевшего значимого влияния на развитие летального исхода. В этих случаях в качестве НПС надо указывать СУФ и/или ИТШ.

Заключение

1. Непосредственными причинами смерти при ГФМИ могут быть ИТШ, СУФ, СУФ+ИТШ и отек ГМ.
2. При посмертном исследовании умерших от ГФМИ оценка степени поражения коркового вещества надпочечников вследствие кровоизлияний в их паренхиму, полнокровия капилляров легких, как реакцию на эндотоксикоз, наличие

у пациентов странгуляционной борозды на основании ГМ и брадикардии в анамнезе позволяет определить непосредственную причину смерти при ГФМИ.

3. Морфологическим критерием СУФ как НПС при ГФМИ являются кровоизлияния, захватывающие более 30% коркового вещества надпочечников.

4. Морфологическим критерием ИТШ как НПС при ГФМИ являются полнокровные капилляры, занимающие более 40% объема межальвеолярных перегородок легких.

5. Отек ГМ как НПС рассматривается как самостоятельная НПС больных с ГФМИ при наличии у больного странгуляционной борозды, брадикардии, кровоизлияниях, захватывающих менее 30% коркового вещества надпочечников и удельном объеме капилляров в легких в границах от 25 до 40%.

6. Наличие у больных с ГФМИ кровоизлияний, захватывающих более 30% коркового вещества надпочечников, полнокровных капилляров, занимающих более 40% объема межальвеолярных перегородок легких, свидетельствует о том, что их НПС является сочетанием СУФ и ИТШ.

Список литературы

1. MacNeil J. R., Blain A. E., Wang X., Cohn A. C. Current epidemiology and trends in meningococcal disease – United States, 1996–2015 // *Clinical infectious diseases*. 2018. 66 (8). 1276–1281. DOI: 10.1093/cid/cix993
2. Никель В. В., Ефремова В. П. Возрастные изменения индекса Керногана венозных сосудов полых и паренхиматозных органов на этапах постнатального онтогенеза // *Успехи геронтологии*. 2016. 29 (5). 732–736.
3. О состоянии санитарно-эпидемической обстановки в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 140–143.
4. Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В., Горелик Е. Ю., Вильниц А. А., Маркова К. В. Менингококковая инфекция у детей как медико-социальная проблема // *Поликлиника*. 2020. 3. 43–46.
5. Carvalho R., Henriques F., Teixeira S., Coimbra P. Fatal Waterhouse-Friderichsen syndrome in an adult due to serogroup Y *Neisseria meningitidis* // *BMJ case reports*. 2021. 14 (2). e238670. DOI: 10.1136/bcr-2020-238670
6. Жданов К. В., Коваленко А. Н., Чирский В. С., Гусев Д. А., Наливкина Н. А., Цинзерлинг В. А., Григорьев С. Г., Хайрутдинова Р. А., Исаков А. Н., Шарабханов В. В. Анализ летальных исходов менингококковой инфекции у взрослых // *Терапевтический архив*. 2022. 94 (11). 1252–1256. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201931
7. Ковалева М. А., Жмеренецкий К. В. Обзор прямых методов изучения микроциркуляции и оценки полученных данных // *Журнал медико-биологических исследований*. 2020. 8 (1). 79–88.
8. Наливкина Н. А., Чирский В. С., Коваленко А. Н., Хайрутдинова Р. А., Шабалина А. Ю. Острая надпочечниковая недостаточность и инфекционно-токсический шок как непосредственные причины смерти при менингококковой инфекции // *Вестник НовГУ*. 2023. 4 (133). 576–586. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).576-586

References

1. MacNeil J. R., Blain A. E., Wang X., Cohn A. C. Current epidemiology and trends in meningococcal disease – United States, 1996–2015 // *Clinical infectious diseases*. 2018. 66 (8). 1276–1281. DOI: 10.1093/cid/cix993
2. Nikel V. V., Efremova V. P. Age-related changes in the Kernogan index of venous vessels of hollow and parenchymal organs at different stages of postnatal ontogenesis // *Advances in gerontology*. 2016. 29 (5). 732–736. (In Russian).
3. On the state of the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation in 2020: State Report // Moscow: Federal service for surveillance on consumer rights protection and human wellbeing Publ. 2021. 140–143. (In Russian).
4. Lobzin Yu. V., Skripchenko N. V., Gorelik E. Yu., Vilnits A. A., Markova K. V. Meningococcal infection in children as a medical and social problem. *Polyclinic*. 2020. 3. 43–46. (In Russian).
5. Carvalho R., Henriques F., Teixeira S., Coimbra P. Fatal Waterhouse-Friderichsen syndrome in an adult due to serogroup Y *Neisseria meningitidis* // *BMJ case reports*. 2021. 14 (2). e238670. DOI: 10.1136/bcr-2020-238670
6. Zhdanov K. V., Kovalenko A. N., Chirsky V. S., Gusev D. A., Nalivkina N. A., Zinserling V. A., Grigoriev S. G., Khairutdinova R. A., Isakov A. N., Sharabkhanov V. V. Analysis of fatal outcomes of meningococcal infection in adults // *Terapevticheskii arkhiv*. 94 (11). 1252–1256. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201931 (In Russian).
7. Kovaleva M. A., Zhmerenetsky K. V. Review of direct methods for studying microcirculation and evaluation of the obtained data // *Journal of medical and biological research*. 8 (1). 79–88. (In Russian).
8. Nalivkina N. A., Chirsky V. S., Kovalenko A. N., Khairutdinova R. A., Shabalina A. Yu. Acute adrenal insufficiency and infectious-toxic shock as direct causes of death in meningococcal infection // *Vestnik NovSU*. 2023. 4 (133). 576–586. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).576-586 (In Russian).

Информация об авторах

Наливкина Наталья Александровна – старший преподаватель, Военно-Медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9592-6858, natali.nalivkina@yandex.ru

Чирский Вадим Семенович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Военно-Медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3215-3901, v_chirsky@mail.ru

Коваленко Александр Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, доцент, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2976-8051, 9268754@mail.ru

Затворницкий Лев Евгеньевич – курсант, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0009-5800-2950, levzatvor@gmail.com

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 618.3-06:618.3-008.6

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).573-586

Поступила в редакцию / Received 08.09.2025

ГРНТИ 76.29.48

Специальность ВАК 3.3.3.

Принята к публикации / Accepted 20.11.2025

Научная статья

РАННЯЯ ПРЕЭКЛАМПСИЯ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ, МАТЕРИНСКИЕ НЕОНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Исаев Т. И.^{1, 2}, Белоцерковцева Л. Д.^{1, 2}, Коваленко Л. В.¹,
Иванников С. Е.^{1, 2}, Зинин В. Н.²

¹ Сургутский государственный университет (Сургут, Россия)

² Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия)

Аннотация. Цель исследования заключалась в изучении особенностей манифестации и исходы родов при раннем развитии преэклампсии при одноплодной беременности. В ретроспективный анализ включено 150 беременных женщин с диагнозом развития преэклампсии, манифестировавшей в сроке до 34 недель + 0 дней, за период 2017–2019 гг. Средний возраст беременных составил 31 год (26–35) (Me, Q₁–Q₃), из которых оказались повторнородящими 81 (53,64%). Медиана срока гестации, на котором возникли клинические проявления – 31,4 недель. Самым частым первичным клиническим симптомом являлись отеки 142 (94,7%). На момент манифестации выявлено 122 (81,3%) умеренных и 28 (18,67%) тяжелых случаев ранней преэклампсии. Из 123 наблюдений умеренная ранняя преэклампсия в 31 (20,67%) наблюдении прогрессировала до тяжелой. Таким образом, ранняя преэклампсия в 39,33% наблюдений достигает тяжелой степени. Большинство пациенток потребовало досрочного 32,4 недели (30,4–34,0) оперативного родоразрешения. Нозологии, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция, встречались часто: хроническая артериальная гипертензия – 30 (19,9%) и сахарный диабет 2 типа – 19 (12,6%) наблюдений. Частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты составила 10 (6,67%) наблюдений. Среднее время пребывания детей в стационаре составило 33 (23–48) суток. Выявлена высокая частота неблагоприятных исходов для новорожденных при ранней преэклампсии. 7 детей умерло антенатально (46,7%), из которых 4 связаны с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, 2 детей умерли на 55 и 93 сутки жизни.

Ключевые слова: ранняя преэклампсия, тяжелая преэклампсия, гипертензивные расстройства во время беременности, преждевременные роды

Для цитирования: Исаев Т. И., Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Иванников С. Е., Зинин В. Н. Ранняя преэклампсия: особенности клиники, диагностики, лечения, материнские неонатальные исходы // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 573–586. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).573-586

Research Article

EARLY PREECLAMPSIA: FEATURES OF CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS, TREATMENT, AND MATERNAL–NEONATAL OUTCOMES

Isaev T. I.^{1, 2}, Belotserkovtseva L. D.^{1, 2}, Kovalenko L. V.¹, Ivannikov S. E.^{1, 2}, Zinin V. N.²

¹ Surgut State University (Surgut, Russia)

² Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood Health Care (Surgut, Russia)

Abstract. The aim of the research is to study the features of manifestation and outcomes of childbirth in early development of preeclampsia in singleton pregnancies. The retrospective analysis included 150 pregnant women diagnosed with early preeclampsia manifested at 34 weeks + 0 days for the period 2017–2019. The average age of pregnant women was 31 years (26–35) (Me, Q₁–Q₃), of which 81 (53,64%) were repeat

births. The median gestation period at which clinical manifestations occurred was 31,4 weeks. The most common primary clinical symptom was edema 142 (94,7%). At the time of the manifestation, 122 (81,3%) moderate and 28 (18,67%) severe early preeclampsia were detected. Of 123 observations, moderate early preeclampsia in 31 (20,67%) cases progressed to severe. Thus, in 39,33% of cases, the early preeclampsia reaches a severe degree. The majority of patients required an early 32,4 weeks (30,4–34,0) surgical delivery. Nosologies based on endothelial dysfunction were common: 30 (19,9%) chronic arterial hypertension and 19 (12,6%) type 2 diabetes mellitus cases. The frequency of premature detachment of the normally located placenta was 10 (6,67%) cases. The average hospital stay for children was 33 (23–48) days. A high frequency of adverse outcomes for newborns with early preeclampsia was revealed. 7 children died antenatally (46,7%), of which 4 were associated with premature detachment of the normally located placenta, 2 children died on 55 and 93 days of life.

Keywords: *early preeclampsia, severe preeclampsia, hypertensive disorders during pregnancy, premature birth*

For citation: Isaev T. I., Belotserkovtseva L. D, Kovalenko L. V., Ivannikov S. E., Zinin V. N. Early preeclampsia: features of clinical presentation, diagnosis, treatment, and maternal–neonatal outcomes // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 573–586. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).573-586

Введение

Гипертензивные расстройства при беременности представляют собой ведущую причину материнской заболеваемости и смертности, составляя примерно 14% материнской смертности во всем мире [1, 2]. Гипертензивные расстройства осложняют до 10% беременностей во всем мире, и до 15% женщин детородного возраста страдают гипертензивными нарушениями хотя бы в одной беременности. Беременные женщины с гипертензивными нарушениями подвержены большему риску развития преждевременной отслойки плаценты, инсульта, отека легких, венозных тромбоэмболических осложнений, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и полиорганной недостаточности. Гипертензивные нарушения значительно повышают для плода риски задержки внутриутробного роста, недоношенности и длительного и сложного ухода [3, 4].

В период 2022–2023 гг. на долю преэклампсии (далее – ПЭ) пришлось примерно 50% случаев near miss [5]. Прогнозировать материнскую смертность, обусловленную ПЭ, крайне сложно. Это усугубляется тем, что сама по себе ПЭ может перейти в угрожающее жизни состояние в течение нескольких часов и даже без артериальной гипертензии (далее – АГ) [6]. По течению гипертензивные расстройства во время беременности принято разделять на 4 основные группы в зависимости от обстоятельств и времени возникновения: 1) хроническая АГ, 2) ПЭ – эклампсия, 3) хроническая АГ, сопровождающаяся ПЭ или накладывающаяся на нее, и 4) гестационная гипертензия [7–9]. ПЭ занимает особое место среди гипертензивных нарушений, так как по разным данным осложняет от 1 до 10% всех беременностей в мире [10, 11].

ПЭ – это гетерогенное осложнение с двумя подтипами, которые в зависимости от времени возникновения симптомов разделяют на раннюю (возникновение симптомов до 34 недель гестации) и позднюю, при которой симптомы возникают после 34 недели беременности. Имеются данные, подтверждающие различия в патогенезе

ранней (РПЭ) и поздней (ППЭ) преэклампсии [12–14], предлагающие рассматривать эти состояния как разные заболевания.

Поскольку раннее начало ПЭ является основным фактором, приводящим к материнской и перинатальной смертности [15], изучение связанных с этим состоянием факторов риска, понимание особенностей его патогенеза и возможность улучшения исходов являются актуальной научной задачей.

По запросу “early onset preeclampsia” (ранняя ПЭ) PubMed выдает более 2800 публикаций, что свидетельствует о значительном интересе к данной теме. Наиболее обсуждаемыми вопросами является патогенез и оценка значимости различных факторов риска, а также поиск маркеров предикции и превенции развития ПЭ и перехода умеренной ПЭ в тяжелую. В прогнозировании развития и течения РПЭ особое место занимает оценка факторов риска [16].

Так, не совсем ясны значимость материнского возраста, паритета и наличия соматической патологии на возникновение ранней ПЭ [17, 18].

В рамках проведения исследования, для уточнения этих вопросов мы провели когортное исследование, цель которого состояла в том, чтобы изучить особенности манифестации и исходы родов при РПЭ при одноплодной беременности.

Пациенты и методы

В исследование включены все истории родов за период с 01 января 2017 года по 31 декабря 2019 года, прошедшие на базе Сургутского окружного клинического центра охраны материнства и детства. Центр является клинической базой Сургутского государственного университета, это учреждение 3А уровня, с ежегодным количеством родов около 8000, оказывающая медицинскую помощь в центральном кластере Ханты-Мансийского Автономного округа Югры, где проходит 70% родов округа. В исследование включены роды при наличии данных о матери и ребенке. Все полученные в процессе родов лабораторные и клинические данные автоматически вносились в истории родов. Результаты обследований, проводимые на амбулаторном этапе, вносились в истории родов квалифицированным персоналом и дополнительно проверялись при выписке. Поскольку с 2020 года у многих у женщин беременность протекала на фоне коронавирусной инфекции, пациенты, госпитализированные с 01.01.2020 года, включены не были.

Из истории родов изучали данные о демографических показателях (возраст, паритет), факторах риска развития ПЭ (хроническая АГ, СД 2 типа), о результатах лабораторного обследования (общего анализа крови, биохимического анализа крови, показатели коагулограммы, протеинурия в разовой и суточной моче), инструментального обследования (результаты ультразвукового исследования (УЗИ) и доплерометрии), способе родоразрешения и неонатальных исходах (состояние ребенка по шкале Апгар, наличие метаболического ацидоза, синдрома задержки

роста плода, длительность пребывания в стационаре, выписка в другой стационар или смерть). После изучения истории родов данные использовались анонимно.

Диагноз ПЭ и установление её степени тяжести определялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [19]. Срок беременности и родов рассчитывали по дате последней менструации и данным УЗИ плода (отдавая предпочтение УЗИ в 1-м скрининговом сроке 11,0–13,6 недель).

Критериями ПЭ считали выявленную впервые после 20-й недели беременности артериальную гипертензию (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.) в сочетании со значительной протеинурией ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче). Критериями тяжелой ПЭ считали наличие тяжелой АГ (систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст.) и/или клиническими и/или биохимическими и/или гематологическими проявлениями полиорганной недостаточности.

Критерием включения в исследование являлось наличие диагноза ПЭ, манифестировавшей в сроке до 34 недель + 0 дней. Критерии исключения из исследования: многоплодная беременность. Всего за указанный период 2017–2019 гг. в исследование включено 150 наблюдений.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона.

Результаты и обсуждение

Материнские характеристики представлены в таблице 1. Средний возраст беременных составил 31 (26–35) (Me (Q_1 – Q_3)). По данным исследований возраст старше 34 лет является фактором риска ПЭ в нашем исследовании таких женщин 30% (45 пациенток), в других исследованиях, посвященных РПЭ, эта возрастная группа представлена меньшей частью [20]. Большинство пациенток в исследовании оказались повторнородящими 81 (54%), сопоставимые результаты по паритету опубликованы в большом популяционном исследовании, посвященном РПЭ [16].

При оценке коморбидного фона особый интерес представляли нозологии, в основе которых лежит ЭД, такие как хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) и сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа). Диагноз ХАГ указан в 30 наблюдениях (19,9%), а СД 2 типа в 19 наблюдениях (12,7%). Распространенность ХАГ в Российской Федерации (РФ) среди женщин составляет около 40%, а по международным данным этот показатель может достигать 50–68% в популяции [21, 22]. По данным Федерального

регистра РФ на 01.01.2021 г. С диагнозом СД на диспансерном учете состояло 3,3% населения (4,9 млн человек), из них 93% (4,5 млн) – СД 2 типа [23]. Таким образом, частота встречаемости СД 2 типа в исследуемой группе, оказалась в 2 раза выше, чем в популяции, что вероятно связано с тем, что иницирующие механизмы возникновения и для ПЭ и для СД 2 типа связаны с повреждением эндотелия.

Таблица 1. Анамнестические характеристики беременных включенных в исследование

Параметр	Значение	95% ДИ
возраст 21-34	105 (70,2%)	62,2–77,2
возраст >34	45 (30,0%)	22,8–38,0
наличие ХАГ	30 (19,9%)	13,9–27,3
Наличие СД 2 типа	19 (12,7%)	7,8–19,1
первородящие	69 (46%)	37,8–54,3
повторнородящие	81 (54%)	45,7–62,2

В доступной литературе нам не встречались публикации, описывающие время появления и характеристику симптомов на момент манифестации РПЭ. Как показано на рисунке 1, в половине наблюдений РПЭ клинические симптомы появились после 31,4 недели гестации. Характеристика клинических и лабораторных данные на момент манифестации РПЭ представлены в таблице 2. Не у всех беременных, первым симптомом РПЭ была артериальная гипертензия, в 48 (32%) наблюдений возникновению артериальной гипертензии предшествовал период, когда доминирующими симптомами были выраженная протеинурия 48 (32%), диспепсия 8 (5,4%) и зрительные нарушения 1 (0,7%), потребовавшие направления в стационар. Данные клинические признаки мы расценивали как момент манифестации РПЭ. Самым частым клиническим симптомом был отечный синдром (94,7%).



Рисунок 1. Сроки манифестации РПЭ

По степени тяжести на момент манифестации пациентки распределились следующим образом: в 28 наблюдениях (18,67%) манифестировало сразу с тяжелой, в 122 наблюдениях (81,3%) РПЭ средней тяжести, 31 (20,67%) манифестировав как умеренная, в последствии прогрессировала в тяжелую. Это указывает, что, если РПЭ манифестируют как умеренная, ее следует расценивать как тяжелую, и направлять для консультации в учреждения 3 группы.

Таблица 2. Клинические и лабораторные симптомы на момент манифестации РПЭ

Показатели	Наблюдения РПЭ (n=150) n (%)	95% ДИ
Гипертензия	102 (68%)	59,9–75,4
Отеки	142 (94,7%)	89,8–97,7
Протеинурия	48 (32%)	24,6–30,1
Головная боль	12 (8%)	4,2–13,6
Диспепсия	8 (5,4%)	2,3–10,3
Зрительные нарушения	1 (0,7%)	0,0–3,6
Анемия	51 (33%)	26,5–42,2
Анемия ср.ст.	10 (6,7%)	3,2–11,9
Тромбоциты < 150*10 ⁹ /л (аппаратно)	31 (20,8%)	14,6–28,2
Тромбоциты <150*10 ⁹ /л (по Фонио)	11 (7,4%)	3,7–12,8
АСТ > 40 Ед /л	22 (14,7%)	9,4–21,4
АЛТ > 40 Ед /л	22 (14,7%)	9,4–21,4
ЛДГ > 249 Ед/л	35 (23,3%)	22,4–40,0
ЛДГ > 600 Ед /л	4 (2,7%)	0,7–6,7
гаптоглобин < 0,3 г/л	5 (3,4%)	1,1–7,7
протеинурия > 5,0 г/л	45 (30,8%)	23,5–39,0
протеинурия > 5,0 г/сут	16 (17,4%)	10,3–26,7
Соотношение Р/С* > 30	89 (53,33%)	56,4–72,9

*Р/С - протеин/креатинин

У 51 пациентов (34%) была диагностирована анемия на момент манифестации. В 10 наблюдениях (6,7%) это было анемия средней степени. Ни в одном наблюдении РПЭ не манифестировала с тяжелой анемии. Для определения выраженности протеинурии в расчет брались показатели уровней белка в разовой порции взятых с интервалом 6 часов и в суточной потере белка. При определении протеинурии в разовой порции мочи значения, превышающие 0,3 г/л были обнаружены у 48 пациентов (32%). Протеинурия выше 5,0 г/л в разовой порции была обнаружена в 45 наблюдениях (30%). Протеинурия выше 5,0 г/л в суточной потере белка наблюдалась в 16 наблюдениях (10,6%). Частота протеинурии в суточной моче оказалась меньше, чем в разовой. Это не противоречит современным подходам к оценке функции почек у беременных женщин [24].

Соотношение Р/С (протеин/креатинин) было выше нормальных значений в 89 наблюдениях (59,33%). Определение Р/С представляется удобной и быстрой дополнительной методикой для тех лабораторий, в которых ежедневно проводятся анализы на исследование уровни белка и креатинина. Повышение Р/С > 30 является неблагоприятным признаком в отношении повреждения эндотелия и требует большего

внимания к пациентке [25, 26]. Одним из признаков ухудшения течения ПЭ является снижение количества тромбоцитов. В нашем исследовании тромбоцитопения ($<150 \cdot 10^9/\text{л}$) при аппаратном подсчете была обнаружена у 31 пациентов (20,7%), и у 11 (7,3%) по Фонио, она подтвердилась повторно. Как известно, тромбоцитопения является одним из проявлений вторичной тромботической микроангиопатии (ТМА) и, соответственно, одним из критериев для определения тяжести ПЭ [27].

При оценке показателей биохимического анализа крови у женщин с РПЭ особый интерес представляли маркеры цитолитического синдрома, такие как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и гаптоглобин. Они оценивались на предмет соответствия критериям Миссисипи для постановки диагноза HELLP -синдром, (**H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelet count) и его парциальные формы – ELLP-синдром. HELLP-синдром также сопровождается развитием вторичной ТМА [27]. Цитолитический синдром был обнаружен у 22 (14,7%) за счет повышение уровней АЛТ и АСТ в биохимическом анализе крови. В то же время уровень ЛДГ, соответствующий критериям постановки диагноза HELLP-синдром (>600) выраженного синдрома цитолиза, был констатирован у 4 пациентов (2,67%). Значения ЛДГ свыше 249 Ед/л суммарно наблюдался у 35 беременных женщин с ПЭ (23,33%). Гаптоглобин ниже порогового значения был обнаружен в 5 (3,4%) наблюдениях.

Однако ни у одной пациентки не был выставлен диагноз HELLP-синдром в соответствии с критериями Миссисипи (ЛДГ >600 Ед/л, АСТ >70 МЕ/л и Тромбоцитопения $<150 \cdot 10^9/\text{л}$). В то же время наблюдались его парциальные формы – у 3 (2%) пациенток был диагностирован ELLP-синдром. По данным [18] частота перехода РПЭ в HELLP-синдром может достигать 12,6%.

Так как формирование дефектной плаценты является непосредственной причиной развития ПЭ, истории изучались на предмет наличия признаков нарушений фетоплацентарного кровотока. Диагноз ХрФПН (хроническая фетоплацентарная недостаточность) встречался в 65 наблюдениях (43,3%). ГДН (гемодинамические нарушения) по результатам антенатальной ультразвуковой диагностики было обнаружено у 79 пациенток (52,67%), из которых у 61 (40,6%) был ГДН 1А, у 10 (6,7%) был ГНД 2 и у 7 (4,7%) был ГДН 3. ЗРП (задержка роста плода) по результатам УЗИ-диагностики был выставлен в 41 (27,3%) наблюдениях, из которых 2 (4,3%) – СЗРП 2 степени.

Исходы родоразрешения представлены в таблице 3.

Таблица 3. Исходы родоразрешения у женщин с РПЭ

Показатели	Наблюдения с РПЭ (n=150) (%)	95% ДИ
Срок родов, недель Me (Q ₁ -Q ₃)	32,4	(30,4–34,1)
ОРПР (<28 нед.)	12 (8%)	4,2–13,6
РПР (28-32 нед.)	48 (32%)	24,6–40,1
ПР (32-34 нед.)	48 (32%)	24,6–40,1
ППР (34-37 нед.)	41 (27,3%)	20,4–35,2
Срочные роды	1 (0,7%)	0,0–3,7
Масса тела ребенка при рождении		
ЭНМТ (<1000г)	25 (16,7%)	11,1–23,6
ОНМТ (1000-1500г)	56 (37,3%)	29,6–45,6
НМТ (1500-2500г)	64 (42,7%)	34,6–51,0
нормальная масса тела (>2500г)	5 (3,3%)	1,1–7,6
выписка новорожденных домой	137 (92,6%)	87,1–96,2
антенатальная гибель плода	7 (4,7%)	1,9–9,5
младенческая смертность	2 (1,3%)	0,2–5,0
Длительность госпитализации ребенка, дни Me (Q ₁ -Q ₃)	33 (23–48)	11,1–23,6

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела, ОНМТ – очень низкая масса тела, НМТ – низкая масса тела, ОРПР – очень ранние преждевременные роды, РПР – ранние преждевременные роды, ПР – преждевременные роды, ППР – поздние преждевременные роды

В исследуемой группе все роды были проведены оперативным путем, основным показанием к операции служила тяжесть преэклампсии, в 10 (6,67%) наблюдениях преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. По сроку родов наблюдения распределились следующим образом: ОРПР 12 (8%), РПР – 48 (32%), ПР 48 (32%), ППР 41 (27,3%) и в 1 наблюдении (0,7%) были срочные роды. 25 детей (16,7%) родилось массой менее 1000 гр, 56 детей (37,3%) с массой тела 1000–1499 гр, 64 ребенка (42,7%) с массой тела 1500–2499 гр и 5 (3,3%) весом более 2500 гр. Дети от преждевременных родов представляют собой наиболее уязвимую категорию новорожденных. 7 детей умерли антенатально, в 5 наблюдениях это было связано с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Среднее время пребывания ребенка в стационаре составило 33 (23–48) суток (мах до 123 суток), эти данные показывают значительное влияние РПЭ на неонатальные исходы. Перевода для реабилитации в другой стационар потребовалось для 4 (2,7%) детей. Среднее количество послеоперационных койко-дней для матери равнялось 5 (5–6) суток (мах 13).

Заключение

Как показало наше исследование РПЭ чаще возникает у повторнородящих (59,6%) с соматическими заболеваниями, возникающими на фоне ЭД (ХАГ (23,4%) и СД 2 типа (6,4%). Половина РПЭ начинается в сроке до 31+4 недель (Me 31,4 нед), а ее самым частым первым проявлением является отечный синдром (94,7%). РПЭ требует частого досрочного оперативного родоразрешения в 32,4 (30,4–34,1) недель

и длительного лечения новорожденных в стационаре 33 (23–48) суток. Кроме того, РПЭ сопряжено с высокой частотой антенатальной гибели плода 7 (45,7%).

В 28 наблюдениях (18,67%) РПЭ манифестировала сразу как тяжелая, в 122 наблюдениях (81,3) как умеренная. Однако 31 случае манифестировала как умеренная, прогрессировала в тяжелую. Это означает, что РПЭ, манифестирующую как умеренную, следует расценивать как тяжелую и направлять на лечение и родоразрешение в стационары 3 уровня.

Результаты ретроспективного исследования показывают нам необходимость превенции и утяжеления РПЭ для улучшения перинатальных исходов. Данные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения методов *предикции/превенции* перехода умеренной ПЭ в тяжелую с целью улучшения материнских и неонатальных исходов.

Список литературы

1. Burton G. J., Redman C. W., Roberts J. M., Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications // *The British medical journal*. 2019. 366. I2381. DOI: 10.1136/bmj.I2381
2. Jiang L., Tang K., Magee L. A., von Dadelszen P., Ekeroma A., Li X., Zhang E., Zulfiqar A Bhutta, Z. A. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy // *Nature reviews endocrinology*. 2022. 18 (12). 760–775. DOI: 10.1038/s41574-022-00734-y
3. Tedyanto C. P., Prasetyadi F. O. H., Dewi S., Noorlaksmiatmo H. Maternal factors and perinatal outcomes associated with early-onset versus late-onset fetal growth restriction: a meta-analysis // *Journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2025. 38 (1). 2505774. DOI: 10.1080/14767058.2025.2505774
4. Garovic V. D., White W. M., Vaughan L., Saiki M., Parashuram S., Garcia-Valencia O., Weissgerber N. L., Milic N., Weaver A., Mielke M. M. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy // *Journal of the American college of cardiology*. 2020. 75 (18). 2323–2334. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.028
5. Спицына М. А., Соловьева А. В., Данелян С. Ж., Алейникова Е. Ю. Прогнозирование индуцированных преждевременных родов при ранней тяжелой преэклампсии // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2025. 13 (S). 55–59. DOI: 10.33029/2303-9698-2025-13-suppl-55-59
6. Оленев А. С., Новикова В. А., Радзинский В. Е. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние // *Акушерство и гинекология*. 2020. 3. 48–57. DOI: 10.18565/aig.2020.3.48-57
7. Magee L. A., Brown M. A., Hall D. R., Gupte S., Hennessy A., Karumanchi S. A., Kenny L. S., McCarthy F., Myers J., Poon L. C., Rana S., Saito S., Staff A. C., Tsigas E., von Dadelszen P. The 2021 International society for the study of hypertension in pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice // *Pregnancy hypertension*. 2022. 27. 148–169. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.09.008
8. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia // *Obstetrics & gynecology*. 2019. 133 (1). 1. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003018
9. Honigberg M. C., Zekavat S. M., Aragam K., Klarin D., Bhatt D. L., Scott N. S., Peloso G. M., Natarajan P. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension

during pregnancy // *Journal of the American college of cardiology*. 2019. 74 (22). 2743–2754. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.052

10. Davidson K. W., Barry M. J., Mangione C. M., Cabana M., Caughey A. B., Davis E. M., Donahue K. E., Doubeni C. A., Kubik M., Li L., Ogedegbe G., Pbert L., Silverstein M., Simon M. A., Stevermer J., Tseng C. W., Wong J. B. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US preventive services task force recommendation statement // *Journal of the American medical association*. 2021. 326 (6). 1186–1191. DOI: 10.1001/jama.2021.14781

11. Dimitriadis E., Rolnik D. L., Zhou W., Estrada-Gutierrez G., Koga K., Francisco R. P. V., Whitehead C., Hyett J., da Silva Costa F., Nicolaides K., Menkhorst E. Pre-eclampsia // *Nature reviews disease primers*. 2023. 9 (1). 8. DOI: 10.1038/s41572-023-00417-6

12. Behram M., Oğlak S. C., Doğan Y. Evaluation of BRD4 levels in patients with early-onset preeclampsia // *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2021. 50 (2). 101963. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101963

13. Behram M., Oglak S. C. The expression of angiogenic protein Cyr61 significantly increases in the urine of early-onset preeclampsia patients // *Journal of contemporary medicine*. 2021. 11 (5). 605–609. DOI: 10.16899/jcm.945345

14. Mannaerts D., Heyvaert S., De Cordt C., Macken C., Loos C., Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? // *The Journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2019. 32 (9). 1412–1419. DOI: 10.1080/14767058.2017.1410701

15. Lisonkova S., Joseph K. S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013. 209 (6). 544.e1–544.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019

16. Муминова К. Т., Ходжаева З. С., Шмаков Р. Г., Баранов И. И., Кононихин А. С., Стародубцева Н. Л., Франкевич В. Е., Холин А. М. Факторы риска и возможные предикторы преэклампсии на основании протеомного (пептидомного) анализа мочи // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020. 8 (4). 8–13. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14001

17. Staff A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update // *Journal of reproductive immunology*. 2019. 134–135. 1–10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004

18. Robillard P. Y., Dekker G., Scioscia M., Bonsante F., Iacobelli S., Boukerrou M., Hulsey T. C. The blurring boundaries between placental and maternal preeclampsia: a critical appraisal of 1800 consecutive preeclamptic cases // *The Journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2022. 35 (13). 2450–2456. DOI: 10.1080/14767058.2020.1786516

19. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде: клинические рекомендации. 2024-2025-2026 (06.09.2024). Утверждены Минздравом РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/637_2 (Дата обращения: 10.01.2025).

20. Poon L. C., Shennan A., Hyett J. A., Kapur A., Hadar E., Divakar H., McAuliffe F., da Silva Costa F., von Dadelszen P., McIntyre H. D., Kihara A. B., Di Renzo G. C., Romero R., D'Alton M., Berghella V., Nicolaides K. H., Hod M. The International Federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention // *International journal of gynecology & obstetrics*. 2019. 145 (S1). 1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802

21. Ерина А. М., Ротарь О. П., Солнцев В. Н., Шальнова С. А., Деев А. Д., Баранова Е. И., Конради А. О., Бойцов С. А., Шляхто Е. В. Эпидемиология

артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики // Кардиология. 2019. 59 (6). 5–11. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2595

22. Balanova Y. A., Shalnova S. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Tarasov V. I., Redko A. N., Viktorova I. A., Prishchepa N. N., Yakushin S. S., Boytsov S. A., Drapkina O. M. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE-RF-2 Study) // Rational pharmacotherapy in cardiology. 2019. 15 (4). 450–466. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466

23. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Мокрышева Н. Г., Викулова О. К., Галстян Г. Р., Кураева Т. М., Петеркова В. А., Смирнова О. М., Старостина Е. Г., Суркова Е. В., Сухарева О. Ю., Токмакова А. Ю., Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартынова И. Я., Артемова, Е. В., Бешлиева, Д. Ж., Бондаренко О. Н., Волеводз Н. Н., Гомова И. С., Григорян О. Р., Джемилова З. Н., Есаян Р. М., Ибрагимова Л. И., Калашников И. Ю., Кононенко И. В., Лаптев Д. Н., Липатов, Д. В., Мельникова, О. Г., Михина, М. С., Мичурова М. С., Мотовилин О. Г., Никонова Т. В., Роживанов Р. В., Скляник И. А., Шестакова Е. А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск // Сахарный диабет. 2021. 24 (S1). 1–148. DOI: 10.14341/DM12802

24. Bartal M. F., Lindheimer M. D., Sibai B. M. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance // American journal of obstetrics and gynecology. 2022. 226 (2S). S819–S834. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.108

25. Wu J., Yao Y., Wang T., Xu T., Jiang R. Pregnancy urine biomarkers for effectively preeclampsia prediction: a systematic review and meta-analysis // Hypertension in pregnancy. 2025. 44 (1). 2487794. DOI: 10.1080/10641955.2025.2487794

26. Geneen L. J., Webster K. E., Reeves T., Eadon H., Maresh M., Fishburn S., Chappell L. C. Protein-creatinine ratio and albumin-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria in pregnant women with hypertension: Systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy // Pregnancy hypertension. 2021. 25. 196–203. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.06.013

27. Meena P., Gala R., Das R. R., Bhargava V., Saivani Y., Panda S., Mantri A., Agrawaal K. K. Kidney and pregnancy outcomes in pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2025. 104 (5). e41403. DOI: 10.1097/MD.00000000000041403

References

1. Burton G. J., Redman C. W., Roberts J. M., Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications // The British medical journal. 2019. 366. I2381. DOI: 10.1136/bmj.I2381

2. Jiang L., Tang K., Magee L. A., von Dadelszen P., Ekeroma A., Li X., Zhang E., Bhutta Z. A. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy // Nature reviews endocrinology. 2022. 18 (12). 760–775. DOI: 10.1038/s41574-022-00734-y

3. Tedyanto C. P., Prasetyadi F. O. H., Dewi S., Noorlaksmiatmo H. Maternal factors and perinatal outcomes associated with early-onset versus late-onset fetal growth restriction: a meta-analysis // Journal of maternal–fetal & neonatal medicine. 2025. 38 (1). 2505774. DOI: 10.1080/14767058.2025.2505774

4. Garovic V. D., White W. M., Vaughan L., Saiki M., Parashuram S., Garcia-Valencia O., Weissgerber N. L., Milic N., Weaver A., Mielke M. M. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy // Journal of the American college of cardiology. 2020. 75 (18). 2323–2334. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.028

5. Spitsyna M. A., Solovyeva A. V., Danelyan S. Zh., Aleinikova E. Yu. Prediction of induced preterm labor in early severe preeclampsia // *Obstetrics and Gynecology. News. Opinions. Training.* 13 (S). 55–59. DOI: 10.33029/2303-9698-2025-13-suppl-55-59 (In Russian).
6. Olenov A. S., Novikova V. A., Radzinsky V. E. Preeclampsia as a life-threatening condition // *Obstetrics and gynecology.* 2020. 3. 48–57. DOI: 10.18565/aig.2020.3.48-57 (In Russian).
7. Magee L. A., Brown M. A., Hall D. R., Gupte S., Hennessy A., Karumanchi S. A., Kenny L. S., McCarthy F., Myers J., Poon L. C., Rana S., Saito S., Staff A. C., Tsigas E., von Dadelszen P. The 2021 International society for the study of hypertension in pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice // *Pregnancy hypertension.* 2022. 27. 148–169. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.09.008
8. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia // *Obstetrics & Gynecology.* 2019. 133 (1). 1. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003018
9. Honigberg M. C., Zekavat S. M., Aragam K., Klarin D., Bhatt D. L., Scott N. S., Peloso G. M., Natarajan P. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy // *Journal of the American college of cardiology.* 2019. 74 (22). 2743–2754. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.052
10. Davidson K. W., Barry M. J., Mangione C. M., Cabana M., Caughey A. B., Davis E. M., Donahue K. E., Doubeni C. A., Kubik M., Li L., Ogedegbe G., Pbert L., Silverstein M., Simon M. A., Stevermer J., Tseng C. W., Wong J. B. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US preventive services task force recommendation statement // *Journal of the American medical association.* 2021. 326 (6). 1186–1191. DOI: 10.1001/jama.2021.14781
11. Dimitriadis E., Rolnik D. L., Zhou W., Estrada-Gutierrez G., Koga K., Francisco R. P. V., Whitehead C., Hyett, J., da Silva Costa F., Nicolaides K., Menkhorst E. Preeclampsia // *Nature reviews disease primers.* 2023. 9 (1). 8. DOI: 10.1038/s41572-023-00417-6
12. Behram M., Oğlak S. C., Doğan Y. Evaluation of BRD4 levels in patients with early-onset preeclampsia // *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction.* 2021. 50 (2). 101963. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101963
13. Behram M., Oglak S. C. The expression of angiogenic protein Cyr61 significantly increases in the urine of early-onset preeclampsia patients // *Journal of contemporary medicine.* 2021. 11 (5). 605–609. DOI: 10.16899/jcm.945345
14. Mannaerts D., Heyvaert S., De Cordt C., Macken C., Loos C., Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? // *The Journal of maternal-fetal & neonatal medicine.* 2019. 32 (9). 1412–1419. DOI: 10.1080/14767058.2017.1410701
15. Lisonkova S., Joseph K. S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease // *American journal of obstetrics and gynecology.* 2013. 209 (6). 544.e1–544.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019
16. Muminova K. T., Khodzhaeva Z. S., Shmakov R. G., Baranov I. I., Kononikhin A. S., Starodubtseva N. L., Frankevich V. E., Kholin A. M. Risk factors and possible predictors of PE based on proteomic (peptidomic) urine analysis // *Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Training.* 2020. 8 (4). 8–13. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14001 (In Russian).
17. Staff A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update // *Journal of reproductive immunology.* 2019. 134–135. 1–10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004
18. Robillard P. Y., Dekker G., Scioscia M., Bonsante F., Iacobelli S., Boukerrou M., Hulsey T. C. The blurring boundaries between placental and maternal

preeclampsia: a critical appraisal of 1800 consecutive preeclamptic cases // The Journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2022. 35 (13). 2450–2456. DOI: 10.1080/14767058.2020.1786516

19. Clinical guidelines – Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period – 2024-2025-2026 (06.09.2024). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation/ URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/637_2 (Accessed: 10.01.2025). (In Russian).

20. Poon L. C., Shennan A., Hyett J. A., Kapur A., Hadar E., Divakar H., McAuliffe F., da Silva Costa F., von Dadelszen P., McIntyre H. D., Kihara A. B., Di Renzo G. C., Romero R., D'Alton M., Berghella V., Nicolaides K. H., Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention // International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2019. 145 (S1). 1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802

21. Erina A. M., Rotar O. P., Solntsev V. N., Shalnova S. A., Deev A. D., Baranova E. I., Konradi A. O., Boytsov S. A., Shlyakhto E. V. Epidemiology of arterial hypertension in the Russian Federation – the importance of choosing diagnostic criteria // Cardiology. 2019. 59 (6). 5–11. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2595 (In Russian).

22. Balanova Y. A., Shalnova S. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Evstifeeva S. E., Tarasov V. I., Redko A. N., Viktorova I. A., Prishchepa N. N., Yakushin S. S., Boytsov S. A., Drapkina O. M. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE-RF-2 Study) // Rational pharmacotherapy in cardiology. 2019. 15 (4). 450–466. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466

23. Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu., Mokrysheva N. G., Vikulova O. K., Galstyan G. R., Kuraeva T. L., Peterkova V. A., Smirnova O. M., Starostina E. G., Surkova E. V., Sukhareva O. Y., Tokmakova A. Y., Shamkhalova M. S., Jarek-Martynova I. R., Artemova E. V., Beshlieva D. D., Bondarenko O. N., Volevodz N. N., Gomova I. S., Grigoryan O. R., Dzhemilova Z. N., Esayan R. M., Ibragimova L. I., Kalashnikov V. Y., Kononenko I. V., Laptev D. N., Lipatov D. V., Melnikova O. G., Mikhina M. S., Michurova M. S., Motovilina O. G., Nikonova T. V., Rozhivanov R. V., Sklyanik I. A., Shestakova E. A. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. 10th edition // Diabetes mellitus. 2021. 24 (1S). 1–148. DOI: 10.14341/DM12802 (In Russian).

24. Bartal M. F., Lindheimer M. D., Sibai B. M. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance // American journal of obstetrics and gynecology. 2022. 226 (2S). S819–S834. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.108

25. Wu J., Yao Y., Wang T., Xu T., Jiang R. Pregnancy urine biomarkers for effectively preeclampsia prediction: a systematic review and meta-analysis // Hypertension in pregnancy. 2025. 44 (1). 2487794. DOI: 10.1080/10641955.2025.2487794

26. Geneen L. J., Webster K. E., Reeves T., Eadon H., Maresh M., Fishburn S., Chappell L. C. Protein-creatinine ratio and albumin-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria in pregnant women with hypertension: Systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy // Pregnancy hypertension. 2021. 25. 196–203. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.06.013

27. Meena P., Gala R., Das R. R., Bhargava V., Saivani Y., Panda S., Mantri A., Agrawaal K. K. Kidney and pregnancy outcomes in pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2025. 104 (5). e41403. DOI: 10.1097/MD.00000000000041403

Информация об авторах

Исаев Тарлан Имран оглы – аспирант, Сургутский государственный университет; врач–анестезиолог–реаниматолог, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия), ORCID: 0009-0007-8498-6178, isaevtarlan@yandex.ru

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Сургутский государственный университет; президент, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0001-6995-4863, glav@surgut-kpc.ru

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0002-0918-7129, lvkhome@yandex.ru

Иванников Сергей Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент, Сургутский государственный университет; заведующий симуляционно-тренингового центра, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0001-8292-1820, ivannikov_se@surgu.ru

Зинин Вадим Николаевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия), ORCID: 0009-0009-2204-0621, zininvn70@mail.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.34-002-07-085:612.017

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).587-602

Поступила в редакцию / Received 15.10.2025

ГРНТИ 76.29.43+34.43.35

Специальность ВАК 3.3.3.

Принята к публикации / Accepted 12.11.2025

Научная статья

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА В СОСТАВЕ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ TNBS-ИНДУЦИРОВАННОМ КОЛИТЕ

Осиков М. В.^{1, 2}, Грекова И. В.¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия)

² Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия)

Аннотация. Окислительный стресс – ключевое звено патогенеза воспалительных заболеваний кишечника. Мелатонин – эндогенный регулятор гомеостаза с плеiotропными, в том числе антиоксидантными, свойствами, его ректальные формы в РФ не зарегистрированы. Цель исследования – изучить влияние мелатонина в составе оригинальных ректальных суппозиториев на показатели окислительного стресса при экспериментальном колите, индуцированном 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS-ИК). 64 крысы линии Wistar были распределены на 4 группы: интактная, TNBS-ИК, TNBS-ИК + ректальные суппозитории с мелатонином, TNBS-ИК + ректальные суппозитории без активного компонента. Модель TNBS-ИК воспроизводили еженедельным ректальным введением TNBS в возрастающих дозах (15–60 мг/кг) в течение 6 недель. Оценивали индекс активности болезни, концентрацию фекального кальпротектина, содержание продуктов перекисного окисления липидов и общий антиоксидантный статус в слизистой оболочке очага повреждения толстой кишки. Модель TNBS-ИК у крыс воспроизводила клинические и лабораторные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Установлено, что применение ректальных суппозиториев с мелатонином при TNBS-ИК приводило к снижению индекса активности болезни и концентрации фекального кальпротектина, уменьшению содержания продуктов перекисного окисления липидов и повышению общего антиоксидантного статуса по сравнению с группами TNBS-ИК и TNBS-ИК с ректальными суппозиториями без активного компонента. Полученные данные демонстрируют эффективность мелатонина в составе ректальных суппозиториев при TNBS-ИК и являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований возможного их применения в составе комплексной терапии при воспалительных заболеваниях кишечника.

Ключевые слова: *TNBS-индуцированный колит, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантный статус, мелатонин, ректальные суппозитории*

Для цитирования: Осиков М. В., Грекова И. В. Влияние мелатонина в составе ректальных суппозиториев на показатели окислительного стресса при TNBS-индуцированном колите // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 587–602. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).587-602

EFFECT OF MELATONIN IN RECTAL SUPPOSITORIES ON OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN TNBS-INDUCED COLITIS

Osikov M. V.^{1,2}, Grekova I. V.¹

¹ South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital (Chelyabinsk, Russia)

Abstract. Oxidative stress is a key component in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Melatonin is an endogenous regulator of homeostasis with pleiotropic properties, including antioxidant effects; rectal formulations of melatonin are not registered in the Russian Federation. The aim of research was to study the effect of melatonin incorporated into original rectal suppositories on oxidative stress parameters in experimental colitis induced by 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS colitis). Sixty-four Wistar rats were divided into four groups: intact; TNBS colitis; TNBS colitis + rectal suppositories with melatonin; TNBS colitis + rectal suppositories without active component (placebo). The TNBS colitis model was reproduced by weekly rectal administration of TNBS in increasing doses (15–60 mg/kg) for 6 weeks. The disease activity index, fecal calprotectin concentration, levels of lipid peroxidation products, and total antioxidant status in the colonic mucosa at the site of injury were assessed. The TNBS colitis model in rats reproduces clinical and laboratory manifestations of inflammatory bowel disease. It was found that the use of rectal suppositories with melatonin in TNBS colitis led to a decrease in disease activity index and fecal calprotectin concentration, a decrease in the content of lipid peroxidation products, and an increase in total antioxidant status compared with the TNBS colitis and TNBS colitis groups with rectal suppositories without an active component. The obtained data demonstrate the efficacy of melatonin in rectal suppositories in TNBS colitis and provide a rationale for further studies, as well as for the potential use of melatonin-containing rectal suppositories as part of combination therapy for inflammatory bowel disease.

Keywords: *TNBS-induced colitis, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant status, melatonin, rectal suppositories*

For citation: Osikov M. V., Grekova I. V. Effect of melatonin in rectal suppositories on oxidative stress parameters in TNBS-induced colitis // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 587–602. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).587-602

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит и болезнь Крона, представляют серьезную медико-социальную проблему из-за высокой частоты осложнений, риска инвалидизации и устойчивого роста заболеваемости: по данным эпидемиологических исследований, в мире насчитывается более 7 млн пациентов с ВЗК, наибольший прирост регистрируется в странах Восточной Европы, Азии и Латинской Америки [1, 2]. В Российской Федерации фиксируется ежегодное увеличение заболеваемости, особенно среди молодого трудоспособного населения, что подчеркивает значимость проблемы для системы здравоохранения и экономики страны [3].

Одним из ключевых патогенетических механизмов повреждения слизистой оболочки толстой кишки при ВЗК является оксидативный стресс, возникающий в условиях избыточной генерации активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА). Его развитие характеризуется нарушением редокс-гомеостаза, повреждением липидов, окислительной модификацией белков, снижением функциональной активности

энтероцитов и нарушением барьерной функции слизистой оболочки, что сопровождается развитием дисбиоза и поддержанием хронического воспалительного процесса [4]. Установлено, что повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) сопровождается снижением активности ферментативных (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза) и неферментативных (витамины С, Е, глутатион) компонентов антиоксидантной системы. Выявленный дисбаланс положительно коррелирует с выраженностью воспалительных изменений слизистой оболочки и клинической активностью патологического процесса при ВЗК [5]. Таким образом, продукты ПОЛ рассматриваются не только в качестве биомаркеров повреждения слизистой оболочки толстой кишки и индикаторов тяжести заболевания, но и как перспективные терапевтические мишени для коррекции окислительного стресса.

В клинической практике лечение ВЗК основывается на применении 5-аминосалицилатов (5-АСК), глюкокортикостероидов, иммуномодуляторов и генно-инженерных биологических препаратов. Несмотря на высокую эффективность этих средств, их длительное использование нередко сопровождается развитием побочных эффектов и формированием лекарственной резистентности [6]. В связи с этим сохраняется необходимость поиска новых лекарственных средств с антиоксидантной и противовоспалительной активностью, обладающих патогенетической направленностью и возможностью локальной доставки.

Для доклинического исследования таких подходов широко используется модель колита, индуцированного 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS), воспроизводящая Th1-опосредованное воспаление толстой кишки с нейтрофильной инфильтрацией, развитием окислительного стресса и нарушением эпителиального барьера, что отражает ключевые патогенетические механизмы ВЗК, преимущественно болезни Крона у человека. Он позволяет рассматривать TNBS-индуцированный колит (TNBS-ИК) как воспроизводимую экспериментальную модель для оценки эффективности новых терапевтических стратегий [7].

Одним из веществ с выраженной антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью является мелатонин (МТ) – эндогенный индоламин, синтезируемый в эпифизе и периферических тканях. Его эффективность подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях при нейродегенеративных, сердечно-сосудистых, метаболических, онкологических, а также аутоиммунных заболеваниях [8, 9]. Плейотропные эффекты МТ делают его перспективным кандидатом для разработки новых терапевтических стратегий при ВЗК.

Учитывая преимущественную локализацию воспаления в дистальных отделах кишечника, ректальный путь введения МТ представляется обоснованным и перспективным, однако в Российской Федерации ректальные лекарственные формы МТ не зарегистрированы, а экспериментальные данные об их эффективности при ВЗК ограничены.

Цель исследования – изучить влияние мелатонина в составе ректальных суппозиториях на показатели окислительного стресса при TNBS-индуцированном колите.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 64 половозрелых крысах линии Wistar (масса 250 ± 20 г) на базе экспериментально-биологической клиники (вивария) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в строгом соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных (ETS № 123 от 18.03.1986 г.), руководствуясь Директивой 2010/63/EU Европейского парламента от 22.09.2010 г., и одобренным локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 02 от 25.11.2023 г.) [10].

Животных методом простой рандомизации разделили на четыре группы: первая (n=10) – интактный контроль; вторая (n=18) – животные с TNBS-индуцированным колитом (TNBS-ИК); третья (n=18) – животные с TNBS-ИК в условиях применения ректальных суппозиториях (РС) с МТ; четвертая (n=18) – животные с TNBS-ИК в условиях применения РС без активного компонента (РС БАК).

TNBS-ИК моделировали путём ректального введения TNBS (Sigma, США), растворённой в 50% этаноле, в возрастающих концентрациях один раз в неделю: 1-я неделя – 15 мг/кг, 2-я неделя – 30 мг/кг, 3-я неделя – 45 мг/кг, 4-я – 6-я недели – 60 мг/кг [11]. Для анестезии использовали препарат «Золетил–100» (МНН: тилетамина гидрохлорид, Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 20 мг/кг.

Состав и фармакотехнологические характеристики РС с МТ разработаны и изучены ранее в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ [12]. Для приготовления РС использовали субстанцию МТ (партия GM20210722, Xi'an Guanmao Biotechnology Co., Ltd, Китай) и вспомогательные вещества, обеспечивающие соответствие фармацевтико-технологическим и биофармацевтическим параметрам: масло какао (Россия, ФС.3.4.0010.18), гидрогенизированное растительное масло (Россия, 19708–2019), парафин (Россия, ГОСТ 23683–2021) и эмульгатор (Россия, ТУ 18-17-05-76). Каждый суппозиторий содержал 2,5 мг МТ. РС БАК готовили на основе аналогичной суппозиториям с МТ, но без добавления активного компонента. Размер и форма суппозиториях с МТ и БАК были адаптированы к анатомическим особенностям дистального отдела толстой кишки крыс. Конечная масса каждого суппозитория составляла 100 мг. Введение осуществляли *per rectum* один раз в сутки в 8:00 утра в течение 7 дней, начиная со 2-х суток от индукции TNBS-ИК. Исследования проводили 3-е, 5-е и 8-е сутки.

Клинический статус при TNBS-ИК оценивали по адаптированному для крыс индексу активности болезни (Disease activity index, DAI), включающему массу тела, консистенцию стула и наличие крови в кале. Каждая категория оценивалась по 5-балльной шкале (0–4), максимальное значение DAI – 12 баллов [13, 14].

Концентрацию фекального кальпротектина (ФКП) определяли методом иммуноферментного анализа (набор SEK504Ra, Cloud-Clone, Китай) при длине волны 460 нм, результат выражали в нг/мл. Содержание продуктов ПОЛ в гомогенате слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки определяли с использованием экстракционно-спектрофотометрического метода на спектрофотометре «СФ-56» (ЛОМО–Спектр, Санкт-Петербург) [15]. Оптическую плотность липидного экстракта измеряли в гептановой и изопропанольной фазах при длинах волн 220 нм (изолированные двойные связи), 232 нм (диеновые конъюгаты – ДК), 278 нм (кетодиены и сопряженные триены – КД и СТ), 400 нм (основания Шиффа – ШО). Полученные спектрофотометрические данные использовали для расчета относительного содержания продуктов ПОЛ, которое выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): E_{232}/E_{220} (ДК), E_{278}/E_{220} (КД и СТ) и E_{400}/E_{220} (ШО). Общий антиоксидантный статус (ОАС) определяли с использованием набора «В-7501» (Вектор-Бест, Россия) на анализаторе ChemWell 2910 Combi (Awareness Technology Inc., США), результат выражали в ммоль/л.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics 19. Описательная статистика представлена в виде медианы (Me) и квартилей (Q25; Q75). Для сравнения групп применяли непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

При TNBS-ИК у животных с 3-х суток отмечалось учащение дефекаций, разжижение кала, появление примесей крови, снижение двигательной активности и отсутствие груминга. К 5-м и 8-м суткам отмечалось дальнейшее снижение массы тела с нарастанием клинических проявлений, включая снижение потребления корма. Указанные изменения нашли отражение в статистически значимом прогрессивном повышении индекса DAI с 3-х по 8-е сутки: на 5-е сутки его значения превышали показатели 3-х суток, а на 8-е сутки были выше, чем на 3-и и 5-е сутки (таблица 1). Концентрация ФКП увеличивалась на 3-и, 5-е и 8-е сутки наблюдения (таблица 1). В динамике TNBS-ИК на 5-е сутки концентрация ФКП была выше, чем на 3-и, а на 8-е сутки выше, чем на 3-и и 5-е сутки.

Таблица 1. Индекс активности болезни (DAI) и концентрация фекального кальпротектина у крыс при TNBS-ИК (Ме [Q1; Q3])

Показатели	Группа 1 Интактные (n=10)	Группа 2 TNBS-ИК (n=18)		
		3 сутки (n=5)	5 сутки (n=7)	8 сутки (n=6)
DAI, у.е.	0	8,0 [3,0; 8,0]*	9,0 [7,0; 11,0]* €	12,0 [12,0;12,0]* € €€
Кальпротектин, нг/мл	0,52 [0,43; 0,78]	2,05 [1,99; 2,25] *	2,82 [2,33; 3,28]* €	3,61 [3,18; 3,84]*€ €€
Показатели	Группа 1 Интактные (n=10)	Группа 3 TNBS-ИК + РС с МТ (n=18)		
		3 сутки (n=5)	5 сутки (n=8)	8 сутки (n=5)
DAI, у.е.	0	6,0 [5,0; 6,0]*	5,0 [5,0;5,0]* #	5,0 [5,0;5,0]* # €
Кальпротектин, нг/мл	0,52 [0,43; 0,78]	1,74 [1,64; 1,86]* #	1,65 [1,56; 1,79]* #	1,32 [1,24; 1,43]* # € €€
Показатели	Группа 1 Интактные (n=10)	Группа 4 TNBS-ИК + РС БАК (n=18)		
		3 сутки (n=5)	5 сутки (n=8)	8 сутки (n=5)
DAI, у.е.	0	8,0 [4,0; 8,0]* \$	9,0 [8,0; 10,0] * \$	12,0 [11,0; 12,0] * \$ € €€
Кальпротектин, нг/мл	0,52 [0,43; 0,78]	2,22 [1,98; 2,51]* \$	2,59 [2,33; 2,95]* \$	2,99 [2,89; 3,28]* \$

Примечание. * – значимые ($p \leq 0,05$), согласно критериям Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, различия с группой 1, # – с группой 2; \$ – с группой 3; & – с группой 4; € – различия с 3 сутками, €€ – с 5 сутками в соответствующей группе. TNBS-ИК – TNBS-индуцированный колит, РС – ректальные суппозитории, МТ – мелатонин, БАК - без активного компонента.

На 3-и, 5-е и 8-е сутки в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки зафиксировано повышение уровня первичных (ДК), вторичных (КД и СТ) и конечных (ШО) продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта (таблица 2). В динамике TNBS-ИК содержание в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ на 5-е сутки было выше, чем на 3-и, а на 8-е – выше, чем на 3-и и 5-е сутки.

При TNBS-ИК в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки отмечено снижение ОАС на 3-и, 5-е и 8-е сутки, значимых различий на 5-е сутки по сравнению с 3-ми сутками и на 8-е сутки по сравнению с 3-ми и 5-ми сутками не обнаружено ($p > 0,05$; таблица 2).

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов и общего антиоксидантного статуса в гомогенате слизистой оболочке очага повреждения толстой кишки крыс при TNBS-ИК (Ме [Q1; Q3])

Показатели	Группа 1 Интakтные (n=10)	Группа 2 TNBS-ИК (n=18)		
		3 сутки (n=5)	5 сутки (n=7)	8 сутки (n=6)
ДК г, е. и. о.	0,015 [0,003; 0,018]	0,462 [0,454; 0,465]*	0,547 [0,506; 0,676]*€	0,811 [0,772; 0,831]*€ €€
КДиСТ г, е. и. о.	0,002 [0,001; 0,006]	0,338 [0,338; 0,474]*	0,688 [0,650; 0,692]* €	0,728 [0,720; 0,759]*€ €€
ШО г, е. и. о.	0,000 [0,000; 0,002]	0,395 [0,328; 0,395]*	0,413 [0,390; 0,422]*€	0,586 [0,586; 0,599]*€ €€
ДК и, е. и. о.	0,048 [0,048; 0,049]	0,294 [0,285; 0,314]*	0,531 [0,516; 0,536]*€	0,684 [0,651; 0,736]*€ €€
КДиСТ и, е. и. о.	0,029 [0,028; 0,032]	0,334 [0,332; 0,349]*	0,455 [0,448; ,474]*€	0,662 [0,580; 0,699]*€ €€
ШО и, е. и. о.	0,004 [0,003; 0,005]	0,273 [0,270; 0,295]*	0,365 [0,316; 0,378]*€	0,453 [0,434; 0,478]*€ €€
ОАС, ммоль/л	1,3 [1,3; 1,33]	0,97 [0,89; 0,99]*	0,96 [0,93; 0,98]*	0,98 [0,96; 1,02]*
Показатели	Группа 1 Интakтные (n=10)	Группа 3 TNBS-ИК + PC с МТ (n=18)		
		3 сутки (n=5)	5 сутки (n=8)	8 сутки (n=5)
ДК г, е. и. о.	0,015 [0,003; 0,018]	0,318 [0,313; 0,335]*#	0,454 [0,408; 0,477]*#€	0,671 [0,550; 0,680]*#€ €€
КДиСТ г, е. и. о.	0,002 [0,001; 0,006]	0,362 [0,348; 0,384]*	0,517 [0,506; 0,534]*#€	0,508 [0,506; 0,672]*#€
ШО г, е. и. о.	0,000 [0,000; 0,002]	0,298 [0,289; 0,307]*#	0,318 [0,272; 0,354]*#€	0,436 [0,399; 0,467]*#€ €€
ДК и, е. и. о.	0,048 [0,048; 0,049]	0,189 [0,174; 0,220]*#	0,461 [0,440; 0,467]*#€	0,570 [0,543; 0,625]*#€ €€
КДиСТ и, е. и. о.	0,029 [0,028; 0,032]	0,253 [0,208; ,291]*#	0,269 [0,235; 0,304]*#	0,461 [0,345; 0,511]*#€ €€
ШО и, е. и. о.	0,004 [0,003; 0,005]	0,279 [0,220; 0,290]*	0,264 [0,214; 0,314]*#	0,302 [0,237; 0,347]*#
ОАС, ммоль/л	1,3 [1,3; 1,33]	1,23 [1,20; 1,28] # &	1,30 [1,30; 1,33] #	1,43 [1,38; 1,48]*#€ €€ &
Показатели	Группа 1 Интakтные (n=10)	Группа 4 TNBS-ИК + PC БАК (n=18)		
		3 сутки (n=5)	5 сутки (n=8)	8 сутки (n=5)
ДК г, е. и. о.	0,015 [0,003; 0,018]	0,472 [0,464; 0,475]*\$	0,555 [0,516; 0,622]*\$€	0,821 [0,782; 0,841]*\$€ €€
КДиСТ г, е. и. о.	0,002 [0,001; 0,006]	0,358 [0,358; 0,494]*	0,708 [0,670; 0,710]*\$€	0,748 [0,740; 0,779]*\$€ €€
ШО г, е. и. о.	0,000 [0,000; 0,002]	0,425 [0,358; 0,425]*\$	0,447 [0,431; 0,452]*#€€	0,616 [0,616; 0,629]*\$€ €€
ДК и, е. и. о.	0,048 [0,048; 0,049]	0,324 [0,315; 0,344]*\$	0,561 [0,553; 0,566]*#€€	0,714 [0,681; 0,766]*\$€ €€
КДиСТ и, е. и. о.	0,029 [0,028; 0,032]	0,364 [0,362; 0,379]*\$	0,482 [0,477; 0,496]*#€€	0,692 [0,610; 0,729]*\$€ €
ШО и, е. и. о.	0,004 [0,003; 0,005]	0,303 [0,289; 0,317]*	0,395 [0,349; 0,405]*\$€	0,483 [0,464; 0,508]*\$€ €€
ОАС, ммоль/л	1,3 [1,3; 1,33]	1,05 [1,04; 1,05]*#\$	1,05 [1,04; 1,07]* \$	1,1 [1,06; 1,13]* \$

Примечание. * – значимые ($p \leq 0,05$), согласно критериям Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, различия с группой 1, # – с группой 2; \$ – с группой 3; & – с группой 4; € – различия с 3 сутками, €€ – с 5 сутками в соответствующих группах. TNBS-ИК – TNBS-индуцированный колит, PC – ректальные суппозитории, МТ – мелатонин, БАК – без активного компонента.

В условиях применения РС с МТ у животных с TNBS-ИК отмечалось улучшение клинического состояния: нормализация частоты дефекаций и консистенции стула, отсутствие видимой крови, восстановление двигательной активности, появление груминга и повышение потребления корма. Эти изменения сопровождались снижением индекса DAI на 5-е и 8-е сутки по сравнению с группой TNBS-ИК, в динамике наблюдения индекс DAI на 5-е сутки по сравнению с 3-ми сутками и на 8-е сутки по сравнению с 3-ми и 5-ми сутками значимо не изменялся. При этом на 3-и, 5-е и 8-е сутки индекс DAI оставался выше, чем у интактных животных, что указывает на частичное восстановление показателя при TNBS-ИК в условиях применения РС с МТ. Концентрация ФКП снижалась на 3-и, 5-е и 8-е сутки, в динамике концентрация ФКП на 8-е сутки была значимо ниже, чем на 3-и и 5-е сутки (таблица 1). При этом на 3-и, 5-е и 8-е сутки концентрация ФКП оставалась выше, чем у интактных животных, что указывает на частичное восстановление показателя при TNBS-ИК в условиях применения РС с МТ.

При TNBS-ИК в условиях применения РС с МТ исследовано содержание продуктов ПОЛ в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки. На 3-и сутки зафиксировано снижение в гептановой фазе липидного экстракта первичных и конечных продуктов ПОЛ, в изопропанольной фазе – первичных и вторичных продуктов ПОЛ. На 5-е и 8-е сутки наблюдалось снижение в гептановой и изопропанольной фазах первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ (таблица 2). В динамике на 5-е сутки содержание в гептановой фазе первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ, а также первичных продуктов в изопропанольной фазе было ниже, чем на 3-и сутки. На 8-е сутки содержание в гептановой фазе первичных и конечных продуктов ПОЛ, а также в изопропанольной фазе – первичных и вторичных продуктов ПОЛ было ниже по сравнению с 3-ми и 5-ми сутками; вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе – на 8-е сутки ниже, чем на 3-и сутки. При этом содержание продуктов ПОЛ оставалось выше, чем у интактных животных, что указывает на частичное восстановление показателя.

ОАС в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки повышался на 3-и, 5-е и 8-е сутки, при этом его значения на 8-е сутки статистически значимо выше, чем на 3-и и 5-е сутки ($p \leq 0,05$; таблица 2). Также ОАС в группе TNBS-ИК + РС с МТ статистически значимо превышал значения интактных животных ($p \leq 0,05$; таблица 2), что указывает на более выраженную антиоксидантную активность при применении РС с МТ.

При оценке эффекта при TNBS-ИК РС с МТ по сравнению с РС БАК выявлены по отношению к DAI и ФКП значимые различия на 3-и, 5-е и 8-е сутки наблюдения. При TNBS-ИК в условиях применения РС БАК сохранялось повышение DAI и концентрации ФКП на 3-и, 5-е и 8-е сутки. Сравнительный анализ содержания продуктов ПОЛ и ОАС в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки показал, что в условиях применения РС БАК при TNBS-ИК на 3-и сутки

сохранялось повышенным содержание первичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, а также первичных и вторичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе липидного экстракта; на 5-е и 8-е сутки – всех показателей ПОЛ в обеих фазах липидного экстракта. На 3-и, 5-е и 8-е сутки наблюдалось сохранение снижения ОАС.

При проведении корреляционного анализа установлены значимые ассоциации между интегральным показателем клинического статуса DAI и содержанием продуктов ПОЛ и ОАС в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки (таблица 3). На 3-и сутки эксперимента выявлены прямые связи между DAI и содержанием вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, первичных и вторичных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе. Кроме того, выявлены прямые корреляции между DAI и содержанием первичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, содержанием конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе. Между индексом DAI и ОАС зафиксирована обратная связь. На 5-е сутки эксперимента установлены прямые связи между DAI и содержанием конечных продуктов ПОЛ в гептановой фазе и содержанием первичных продуктов в изопропанольной фазе, содержанием первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фазе, а также вторичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фазе. Между индексом DAI и ОАС сохранялась обратная корреляция. На 8-е сутки эксперимента выявлены прямые корреляции между DAI и содержанием вторичных и конечных продуктов в гептановой фазе, содержанием первичных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах. Между индексом DAI и ОАС выявлена обратная корреляция. Таким образом, из 21 возможной связи между индексом DAI и показателями окислительного стресса в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки зафиксировано 19 связей.

Таблица 3. Корреляция между индексом активности болезни (DAI) и содержанием продуктов ПОЛ и концентрацией ОАС в гомогенате слизистой оболочке очага повреждения толстой кишки при TNBS-ИК в условиях применения ректальных суппозитория с мелатонином

Показатели	3 сутки (n=18)	5 сутки (n=18)	8 сутки (n=18)
К (г), е.и.о.	$r_s = 0,67^*$	$r_s = 0,38$	$r_s = 0,51^*$
КДиСТ (г), е.и.о.	$r_s = 0,81^*$	$r_s = 0,36$	$r_s = 0,72^*$
ШО (г), е.и.о.	$r_s = 0,92^*$	$r_s = 0,76^*$	$r_s = 0,81^*$
ДК (и), е.и.о.	$r_s = 0,83^*$	$r_s = 0,77^*$	$r_s = 0,47^*$
КДиСТ (и), е.и.о.	$r_s = 0,72^*$	$r_s = 0,65^*$	$r_s = 0,28$
ШО (и), е.и.о.	$r_s = 0,55^*$	$r_s = 0,59^*$	$r_s = 0,30$
ОАС ммоль/л	$r_s = -0,44$	$r_s = -0,60^*$	$r_s = -0,71^*$

Примечание: приведены значения коэффициента корреляции Спирмена; * – статистически значимые ($p \leq 0,05$) связи.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают, что модель TNBS-ИК у крыс воспроизводит основные клиничко-лабораторные проявления ВЗК. Уже на ранних сроках наблюдалось повышение индекса DAI и концентрации ФКП, последнее указывает на активацию, миграцию и инфильтрацию нейтрофилов в слизистую оболочку толстой кишки [16]. Одновременно отмечено повышение содержания первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки, что отражает интенсификацию свободнорадикального окисления и повреждение как триглицеридов, так и мембранных фосфолипидов энтероцитов, сопровождающееся нарушением барьерной функции кишечника. Снижение ОАС подтверждает истощение эндогенной антиоксидантной системы и формирование дисбаланса про- и антиоксидантных процессов, усиливающего окислительное повреждение слизистой оболочки. Совокупность выявленных изменений согласуется с литературными данными о роли TNBS в повреждении слизистой оболочки толстой кишки, где описаны активация Th1-зависимого иммунного ответа, массивная инфильтрация слизистой нейтрофилами и макрофагами, а также избыточная продукция АФК, активация ПОЛ и истощение антиоксидантной системы [17, 18].

На фоне применения при TNBS-ИКМТ в составе РС зафиксировано к 5-м и 8-м суткам снижение индекса DAI, концентрации ФКП, минимальные значения отмечены на 8-е сутки, что указывает на снижение активности нейтрофилов. Известно, что МТ подавляет активность нейтрофилов: ингибирует NF-κB-зависимую транскрипцию хемоаттрактантов (IL-8/CXCL1/2) и экспрессию эндотелиальных молекул адгезии, что ограничивает рекрутирование и активацию нейтрофилов, приводит к снижению высвобождения S100A8/A9, уменьшению концентрации ФКП [19].

Применение РС с МТ сопровождалось снижением содержания продуктов ПОЛ в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки. На 3-и сутки зафиксировано снижение содержания первичных и конечных продуктов в гептановой фазе липидного экстракта, аккумулирующей триглицериды, тогда как в изопропанольной фазе, содержащей мембранные фосфолипиды, снижалось содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ. На 5-е сутки в гептановой фазе зарегистрировано снижение всех продуктов ПОЛ, тогда как в изопропанольной фазе – преимущественно снижение первичных продуктов. Возможно, что нейтральные липиды (гептановая фаза) реагируют на антиоксидантное воздействие быстрее, тогда как восстановление целостности мембранных фосфолипидов (изопропанольная фаза) требует больше времени. На 8-е сутки отмечено снижение первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в обеих фазах.

Во все сроки наблюдения отмечалось повышение ОАС, с максимальными значениями к 8-м суткам. Это доказывает, что эффект МТ обусловлен не только прямым

подавлением процессов ПОЛ, но и возможной активацией эндогенных антиоксидантных систем. Совокупность выявленных изменений свидетельствует о подавлении окислительного стресса в слизистой оболочке очага повреждения толстой кишки и подтверждает способность МТ эффективно локально ограничивать данный процесс.

Выявленные в группе TNBS-ИК+РС с МТ прямые корреляции между индексом DAI и содержанием продуктов ПОЛ, а также обратные корреляции между индексом DAI и ОАС указывают, что клиническое улучшение может быть связано со снижением окислительного повреждения тканей. Согласно литературным данным, антиоксидантный эффект МТ является многофакторным. Благодаря амфифильным свойствам МТ способен свободно диффундировать через биологические мембраны и проникать во все клеточные компартменты. Это обеспечивает его участие как в прямых, так и в опосредованных механизмах защиты от окислительного стресса.

В условиях повышенного образования АФК и АФА МТ проявляет свойства антиоксиданта прямого действия, непосредственно нейтрализуя широкий спектр реакционноспособных радикалов [20]. Кроме того, МТ активирует сигнальный путь Keap1/Nrf2/ARE, что приводит к активации экспрессии генов, кодирующих основные ферменты антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазу (SOD2), каталазу, глутатионпероксидазу (GPx), гемоксигеназу-1 (HO-1) и NAD(P) H-хиноноксидоредуктазу-1 (NQO1). Реализация этого механизма предотвращает истощение эндогенной антиоксидантной системы при окислительном стрессе и способствует поддержанию клеточного редокс-гомеостаза. Одновременно МТ ингибирует активацию фактора транскрипции NF-κB и экспрессию iNOS, что ведет к снижению продукции провоспалительных цитокинов и ограничению образования АФА, включая пероксинитрит [19, 20]. Важным элементом действия МТ является стабилизация митохондриальных мембран, которая предотвращает утечку цитохрома C, активацию каспаз и апоптоз эпителиальных клеток, что обеспечивает сохранение структуры целостности и барьерной функции слизистой оболочки кишечника [21].

Нами не обнаружено значимого влияния РС БАК на исследуемые показатели при TNBS-ИК: индекс DAI и концентрация ФКП сохранялись высокими на 3-и, 5-е и 8-е сутки, как и содержание первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта гомогената слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки, а концентрация ОАС сохранялась сниженной.

Таким образом, РС БАК не оказывали влияния на индекс DAI, концентрацию ФКП, содержание продуктов ПОЛ и ОАС, что подтверждает специфическую фармакологическую активность МТ и исключает влияние основы суппозиториев. Полученные данные демонстрируют эффективность МТ в составе РС при TNBS-ИК и являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований, а также возможного применения РС с МТ в составе комплексной терапии при ВЗК.

Заключение

1. При TNBS-ИК на 3-и, 5-е и 8-е сутки эксперимента зарегистрировано статистически значимое повышение индекса DAI, концентрации фекального кальпротектина, а также содержания первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта. Одновременно отмечалось снижение ОАС в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки.

2. Применение ректальных суппозитория с мелатонином при TNBS-ИК в суммарной дозе 17,5 мг приводило с максимальной выраженностью эффекта на 8-е сутки, к частичному восстановлению индекса DAI, концентрации фекального кальпротектина, содержания продуктов ПОЛ, а также к полному восстановлению и последующему повышению ОАС в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки. Эти изменения были статистически значимы по сравнению как с группой TNBS-ИК, так и с группой TNBS-ИК в условиях применения РС БАК.

3. В условиях применения РС с МТ при TNBS-ИК установлены прямые корреляционные связи между индексом DAI и содержанием продуктов ПОЛ, а также обратная связь между индексом DAI и ОАС в гомогенате слизистой оболочки очага повреждения толстой кишки.

Список литературы

1. Siew C., Shi H. Y., Hamidi H., Fox E., Tang W., Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Wu J. C. Y., Chan A. K. L., Sung J. J. S., Kaplan G. G. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // *Lancet*. 2018. 390 (10114). 2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
2. Coward S., Benchimol E. I., Kuenzig M. E., Windsor J. W., Bernstein C. N., Bitton A., Jones J. L., Lee K., Murthy S. K., Targownik L. E., Peña-Sánchez J.-N., Rohatinsky N., Ghandeharian S., Im J. H. B., Davis T., Weinstein J., Goddard Q., Bennett J., Caplan L., Bergevin M., Yang X. Y., Mason K., Sanderson R., Brass C., Kaplan G. G. The 2023 Impact of inflammatory bowel disease in Canada: epidemiology of IBD // *Journal of the Canadian association of gastroenterology*. 2023. 6 (2). S9–S15. DOI: 10.1093/jcag/gwad004
3. Белоусова Е. А., Шелыгин Ю. А., Ачкасов С. И., Хатьков И. Е., Бакулин И. Г., Скалинская М. И., Князев О. В., Каграманова А. В., Шкурко Т. В., Нанаева Б. А., Никитина Н. В., Захарова М. Н., Тарасова Л. В., Алексеева О. П., Злобин М. В., Павленко В. В., Мищенко Е. В., Долгушина А. И., Лахин А. В., Ткачев А. В., Абдулганиева Д. И., Васильева О. В., Губонина И. В. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра // *Колопроктология*. 2023. 22 (1). 65–82. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82

4. Muro P., Zhang L., Li S., Zhao Z., Jin T., Mao F., Mao Z. The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease // *Frontiers in endocrinology*. 2024. 15 (1390351). DOI: 10.3389/fendo.2024.1390351
5. Sahoo D. K., Heilmann R. M., Paital B., Patel A., Yadav V. K., Wong D., Jergens A. E. Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease // *Frontiers in endocrinology*. 2023. 14 (1217165). DOI: 10.3389/fendo.2023.1217165
6. Sebastian S. A., Kaiwan O., Co E. L., Mehendale M., Mohan B. P. Current pharmacologic options and emerging therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis: a narrative review // *Spartan medical research journal*. 2024. 9 (3). 123397. DOI: 10.51894/001c.123397
7. Morris G. P., Beck P. L., Herridge M. S., Depew W. T., Szewczuk M. R., Wallace J. L. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon // *Gastroenterology*. 1989. 96 (3). 795–803. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90904-9
8. Bondy S. C., Campbell A. Melatonin and regulation of immune function: impact on numerous diseases // *Current aging science*. 2020. 13 (2). 92–101. DOI: 10.2174/1874609813666200711153223
9. Muñoz-Jurado A., Escribano B. M., Caballero-Villarraso J., Galván A., Agüera E., Santamaría A., Túnez I. Melatonin and multiple sclerosis: antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulator mechanism of action // *Inflammopharmacology*. 2022. 30. 1569–1596. DOI: 10.1007/s10787-022-01011-0
10. Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей. URL: <https://base.garant.ru/70350564> (Дата обращения: 01.02.2025).
11. Stidham R. W., Xu J., Johnson L. A., Kim K., Moons D. S., McKenna B. J., Rubin J. M., Higgins P. D. Ultrasound elasticity imaging for detecting intestinal fibrosis and inflammation in rats and humans with Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2011. 141 (3). 819–826.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.027
12. Осиков М. В., Ушакова В. А., Грекова И. В., Бойко М. С., Гречишкин М. В. Патент № 2819721 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/02, А61К 31/4045, А61Р 29/00. Средство с мелатонином для терапии воспалительных заболеваний кишечника в форме ректальных суппозиторий: № 2023114954: заявл. 07.06.2023: опубл. 23.05.2024; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
13. Best W. R., Becket J. M., Singleton J. W., Kern F. Development of a Crohn's disease activity index // *Gastroenterology*. 1976. 70 (3). 439–444.
14. Cooper H. S., Murthy S. N., Shah R. S., Sedergran D. J. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis // *Laboratory investigation*. 1993. 69 (2). 238–249.
15. Волчегорский И. А., Налимов А. Г., Яровинский Б. Г., Лифшиц Р. И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопросы медицинской химии*. 1989. 35 (1). 127–131.
16. Li J., Xu M., Qian W., Ling F., Chen Y., Li S., Cheng Y., Zhu L. Clinical value of fecal calprotectin for evaluating disease activity in patients with Crohn's disease // *Frontiers in physiology*. 2023. 14. 1186665. DOI: 10.3389/fphys.2023.1186665
17. Li L., Peng P. L., Ding N., Jia W. H., Huang C. H., Tang Y. Oxidative stress, inflammation, gut dysbiosis: what can polyphenols do in inflammatory bowel disease? // *Antioxidants*. 2023. 12 (4). 967. DOI: 10.3390/antiox12040967

18. Araruna M. E. C., Júnior E. B. A., de Lima Serafim K. A., Pessoa M. M. B., Pessôa M. L. S., Alves V. P., Sobral M. V., da Silva M. S., Alves A. F., de Paiva Sousa M. C., Araújo A. A., Batista L. B. (-)-Fenchone ameliorates TNBS-induced colitis in rats via antioxidant, immunomodulatory, and cytoprotective mechanisms // *Pharmaceuticals* (Basel). 2024. 18 (1). 18. DOI: 10.3390/ph18010018
19. Costa Monteiro K. K. A., Shiroma M. E., Damous L. L., de Jesus Simões M., Dos Santos Simões R., Cipolla-Neto J., Baracat E. C., Soares-Jr X. M. Antioxidant actions of melatonin: a systematic review of animal studies // *Antioxidants*. 2024. 13 (4). 439. DOI: 10.3390/antiox13040439
20. Brazão V., Colato R.P., Santello F. H., Duarte A., Goulart A., Sampaio P. A., Silva C. B. P., Tirapelli C. R., Costa R. M., Tostes R. C., do Prado Jr J. C. Melatonin regulates antioxidant defense and inflammatory response by activating Nrf2-dependent mechanisms and inhibiting NFkappaB expression in middle-aged *T. cruzi* infected rats // *Experimental gerontology*. 2022. 167. 111895. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111895
21. Tiong Y. L., Ng K. Y., Koh R. Y., Ponnudurai G., Chye S. M. Melatonin prevents oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in high glucose-treated Schwann cells via upregulation of Bcl2, NF-κB, mTOR, Wnt signalling pathways // *Antioxidants*. 2019. 8 (7). 198. DOI: 10.3390/antiox8070198

References

1. Siew C., Shi H. Y., Hamidi H., Fox E., Tang W. , Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Wu J. C. Y., Chan A. K. L., Sung J. J. S., Kaplan G. G. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // *Lancet*. 2018. 390 (10114). 2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
2. Coward S., Benchimol E. I., Kuenzig M. E., Windsor J. W., Bernstein C. N., Bitton A., Jones J. L., Lee K., Murthy S. K., Targownik L. E., Peña-Sánchez J.-N., Rohatinsky N., Ghandeharian S., Im J. H. B., Davis T., Weinstein J., Goddard Q., Bennett J., Caplan L., Bergevin M., Yang X. Y., Mason K., Sanderson R., Brass C., Kaplan G. G. The 2023 Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada: Epidemiology of IBD // *Journal of the Canadian association of gastroenterology*. 2023. 6 (2). S9–S15. DOI: 10.1093/jcag/gwad004
3. Belousova E. A., Shelygin Yu. A., Achkasov S. I., Khatkov I. E., Bakulin I. G., Skalinskaya M. I., Knyazev O. V., Kagramanova A. V., Shkurko T. V., Nanaeva B. A., Nikitina N. V., Zakharova M. N., Tarasova L. V., Alekseeva O. P., Zlobin M. V., Pavlenko V. V., Mishchenko E. V., Dolgushina A. I., Lakhin A. V., Tkachev A. V., Abdulganieva D. I., Vasilyeva O. V., Gubonina I. V. Clinical and demographic characteristics and therapeutic approaches in patients with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis) in the Russian Federation: first results of the analysis of the national Registry // *Koloproktologia*. 2023. 22 (1). 65–82. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82 (In Russian).
4. Muro P., Zhang L., Li S., Zhao Z., Jin T., Mao F., Mao Z. The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease // *Frontiers in endocrinology*. 2024. 15 (1390351). DOI: 10.3389/fendo.2024.1390351
5. Sahoo D. K., Heilmann R. M., Paital B., Patel A., Yadav V. K., Wong D., Jergens A. E. Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease // *Frontiers in endocrinology*. 2023. 14 (1217165). DOI: 10.3389/fendo.2023.1217165

6. Sebastian S. A., Kaiwan O., Co E. L., Mehendale M., Mohan B. P. Current pharmacologic options and emerging therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis: a narrative review // *Spartan medical research journal*. 2024. 9 (3). 123397. DOI: 10.51894/001c.123397
7. Morris G. P., Beck P. L., Herridge M. S., Depew W. T., Szewczuk M. R., Wallace J. L. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon // *Gastroenterology*. 1989. 96 (3). 795–803. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90904-9
8. Bondy S.C., Campbell A. Melatonin and regulation of immune function: impact on numerous diseases // *Current aging science*. 2020. 13 (2). 92–101. DOI: 10.2174/1874609813666200711153223
9. Muñoz-Jurado A., Escribano B. M., Caballero-Villarraso J., Galván A., Agüera E., Santamaría A., Túnez I. Melatonin and multiple sclerosis: antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulator mechanism of action // *Inflammopharmacology*. 2022. 30. 1569–1596. DOI: 10.1007/s10787-022-01011-0
10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. URL: <https://base.garant.ru/70350564> (Accessed: 01.02.2025). (In Russian).
11. Stidham R. W., Xu J., Johnson L. A., Kim K., Moons D. S., McKenna B. J., Rubin J. M., Higgins P. D. Ultrasound elasticity imaging for detecting intestinal fibrosis and inflammation in rats and humans with Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2011. 141 (3). 819–826.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.027
12. Osikov M. V., Ushakova V. A., Grekova I. V., Boyko M. S., Grechishkin M. V. Patent №. 2819721 C1, Russian Federation, IPC A61K 9/02, A61K 31/4045, A61P 29/00. Melatonin-containing agent for the treatment of inflammatory bowel diseases in the form of rectal suppositories. Appl. №. 2023114954, filed 07.06.2023; publ. 23.05.2024. Applicant: South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (In Russian).
13. Best W. R., Becketl J. M., Singleton J. W., Kern F. Development of a Crohn's disease activity index // *Gastroenterology*. 1976. 70 (3). 439–444.
14. Cooper H. S., Murthy S. N., Shah R. S., Sedergran D. J. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis // *Laboratory investigation*. 1993. 69 (2). 238–249.
15. Volchegorsky I. A., Nalimov A. G., Yarovinsky B. G., Lifshits R. I. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts // *Problems of medical chemistry*. 1989. 35 (1). 127–131. (In Russian).
16. Li J., Xu M., Qian W., Ling F., Chen Y., Li S., Cheng Y., Zhuet L. Clinical value of fecal calprotectin for evaluating disease activity in patients with Crohn's disease // *Frontiers in physiology*. 2023. 14. 1186665. DOI: 10.3389/fphys.2023.1186665
17. Li L., Peng P. L., Ding N., Jia W. H., Huang C. H., Tang Y. Oxidative stress, inflammation, gut dysbiosis: what can polyphenols do in inflammatory bowel disease? // *Antioxidants*. 2023. 12 (4). 967. DOI: 10.3390/antiox12040967
18. Araruna M. E. C., Júnior E. B. A., de Lima Serafim K. A., Pessoa M. M. B., Pessôa M. L. S., Alves V. P., Sobral M. V., da Silva M. S., Alves A. F., de Paiva Sousa M. C., Araújo A. A., Batista L. B. (-)-Fenchone ameliorates TNBS-induced colitis in rats via antioxidant, immunomodulatory, and cytoprotective mechanisms // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024. 18 (1). 18. DOI: 10.3390/ph18010018
19. Costa Monteiro K. K. A., Shiroma M. E., Damous L. L., de Jesus Simões M., Dos Santos Simões R., Cipolla-Neto J., Baracat E. C., Soares-Jr X. M. Antioxidant actions

of melatonin: a systematic review of animal studies // *Antioxidants*. 2024. 13 (4). 439. DOI: 10.3390/antiox13040439

20. Brazão V., Colato R.P., Santello F. H., Duarte A., Goulart A., Sampaio P. A., Silva C. B. P., Tirapelli C. R., Costa R. M., Tostes R. C., do Prado Jr J. C. Melatonin regulates antioxidant defense and inflammatory response by activating Nrf2-dependent mechanisms and inhibiting NFκB expression in middle-aged *T. cruzi* infected rats // *Experimental gerontology*. 2022. 167. 111895. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111895

21. Tiong Y. L., Ng K. Y., Koh R. Y., Ponnudurai G., Chye S. M. Melatonin prevents oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in high glucose-treated Schwann cells via upregulation of Bcl2, NF-κB, mTOR, Wnt signalling pathways // *Antioxidants*. 2019. 8 (7). 198. DOI: 10.3390/antiox8070198

Информация об авторах

Осиков Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, заведующий кафедрой, Южно-Уральский государственный медицинский университет; начальник отдела научной работы, Челябинская областная клиническая больница (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0001-6487-9083, prof.osikov@yandex.ru

Грекова Ирина Викторовна – старший преподаватель, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0003-2537-0158, irkraft@yandex.ru

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 618.14-002

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).603-618

Поступила в редакцию / Received 25.10.2025

ГРНТИ 76.29.48

Специальность ВАК 3.3.3.

Принята к публикации / Accepted 11.11.2025

Научная статья

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЭНДОМЕТРИОЗА, СВЯЗАННЫЕ С РЕЦЕПТИВНОСТЬЮ ЭНДОМЕТРИЯ

Ткаченко А. А., Вашукова Е. С., Тапильская Н. И., Глотов А. С.

*Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д. О. Отта (Санкт-Петербург, Россия)*

Аннотация. Эндометриоз – широко распространенное гинекологическое заболевание, часто ассоциированное с нарушением фертильности, в основе которого лежит, в том числе, нарушение рецептивности эндометрия. Целью данного исследования была системная оценка связи между транскриптомными изменениями при эндометриозе и молекулярными процессами, определяющими рецептивное состояние эндометрия. Для системного, гипотезанезависимого сравнения использовался анализ главных компонент с последующей оценкой их значимости для предсказания рецептивного статуса эндометрия с помощью методов машинного обучения и биологической интерпретацией с помощью анализа обогащения. Анализ дифференциальной экспрессии показал ограниченное сходство состояний на уровне отдельных генов, в то время как системный подход с использованием машинного обучения идентифицировал три главных компонента как наиболее информативные для предсказания рецептивного статуса. Анализ обогащения показал, что эти компоненты ассоциированы с биологическими процессами, критически важными для имплантации: ремоделированием внеклеточного матрикса, фокальными адгезиями, Wnt-сигналингом, иммунным ответом, а также функционированием циллий. В результате моделирования нами установлено, что данный подход не только подтверждает известные механизмы, связанные с установлением рецептивности эндометрия, но и позволяет обнаружить новые факторы, ассоциированные как с рецептивностью, так и с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, рецептивность эндометрия, секвенирование РНК

Для цитирования: Ткаченко А. А., Вашукова Е. С., Тапильская Н. И., Глотов А. С. Особенности патогенетических механизмов эндометриоза, связанные с рецептивностью эндометрия // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 603–618. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).603-618

Research Article

FEATURES OF THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH ENDOMETRIAL RECEPTIVITY

Tkachenko A. A., Vashukova E. S., Tapilskaya N. I., Glotov A. S.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology (Saint-Petersburg, Russia)

Abstract. Endometriosis is a highly prevalent gynecological disease that is often associated with impaired fertility, one of its underlying mechanisms being altered endometrial receptivity. The aim of this study was to systematically assess the relationship between transcriptomic changes in endometriosis and the molecular processes determining the receptive state of the endometrium. For a hypothesis-free, system-level comparison, principal component analysis was applied, followed by evaluation of the predictive significance of the resulting components for endometrial receptivity status using machine learning methods and their biological interpretation through enrichment analysis. Differential expression analysis revealed limited similarity between the conditions at the level of individual genes, whereas the system-level machine learning approach identified three principal components as the most informative for predicting endometrial receptivity. Enrichment

analysis demonstrated that these components are associated with biological processes critical for implantation, including extracellular matrix remodeling, focal adhesions, Wnt signaling, immune response, and ciliary function. Modeling results indicate that this approach not only confirms known mechanisms involved in the establishment of endometrial receptivity but also enables the identification of novel factors associated with both receptivity and endometriosis.

Keywords: *endometriosis, endometrial receptivity, RNA sequencing*

For citation: Tkachenko A. A., Vashukova E. S., Tapilskaya N. I., Glotov A. S. Features of the pathogenetic mechanisms of endometriosis associated with endometrial receptivity // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 603–618. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).603-618

Введение

Эндометриоз представляет собой хроническое воспалительное заболевание, обусловленное эктопическим разрастанием ткани эндометрия и проявляющееся у пациенток болевым синдромом и нарушениями фертильности. Данная патология отличается высокой распространенностью и, по различным оценкам, выявляется примерно у 10% женщин репродуктивного возраста. Существенным клиническим следствием эндометриоза является снижение фертильности: от 30 до 50% женщин, обращающихся за лечением по поводу бесплодия, страдают этим заболеванием [1].

Нарушение репродуктивной функции при эндометриозе обусловлено комплексом взаимосвязанных механизмов, среди которых важное место занимают изменения рецептивности эндометрия. В настоящее время представлены отдельные работы, посвященные изучению рецептивности эндометрия при эндометриозе [2, 3]. Они исследуют связь рецептивности и эндометриоза на уровне экспрессии генов, а также исследуют роль длинных некодирующих РНК в децидуализации. Особая роль в этих исследованиях отводится изучению и обсуждению отдельных генов, для которых показана связь с рецептивностью эндометрия. Однако для углубленного изучения механизмов различных, но патогенетически близких состояний, перспективным представляется системный подход, основанный на выявлении факторов вариабельности для одного фенотипа и их последующем переносе на другой фенотип. В настоящем исследовании была использована методика, предложенная в работе [4], где авторы выполнили трансляционное моделирование болезни Альцгеймера с использованием факторов вариабельности, ассоциированных с патогенезом сахарного диабета 2-го типа. Такой подход позволяет выявлять общие биологические механизмы, лежащие в основе различных патологических и физиологических состояний. Задачами настоящего исследования является изучение факторов вариабельности транскриптома эндометрия при эндометриозе, которые могут влиять на формирование рецептивности эндометрия.

Важно отметить, что настоящее исследование является гипотеза независимым, поскольку для анализа состояния эндометрия используется вся доступная информация, полученная при сравнении образцов с эндометриозом и контроля, а не отдельные, заранее отобранные гены.

Материалы и методы

Используемые данные

Для исследования были использованы данные в открытом доступе. Наборы данных секвенирования мРНК (RNA-seq) были получены из базы данных Gene Expression Omnibus (GEO). Поиск осуществлялся с использованием следующего запроса: (("endometriosis" [MeSH Terms] OR endometriosis [All Fields]) AND "Homo sapiens" [porgn] AND "Expression profiling by high throughput sequencing" [Filter] – для эндометриоза и ("endometrial receptivity"[All Fields]) AND "Homo sapiens"[porgn] AND "Expression profiling by high throughput sequencing"[Filter] для поиска сравнений рецептивного состояния эндометрия. Первичные результаты поиска были подвергнуты ручному отбору с учетом следующих критериев: 1) технология – RNA-seq; 2) тип ткани – эндометрий; 3) дизайн исследования предусматривал прямое сравнение либо между образцами эндометриоза и контроля, либо между образцами эндометрия в рецептивной и нерецептивной фазе. Отобранные наборы данных представлены в таблице 1.

Данные экспрессии для отобранных наборов были скачаны в виде количеств прочтений, сгенерированных NCBI. Процедура обработки данных представлена в [5] и включает в себя картирование прочтений на геном человека версии GCA_000001405.15 с использованием HISAT2. Образцы с процентом картирования больше 50% обрабатывались с помощью Subread featureCounts для оценки количества прочтений каждого гена.

Таблица 1. Используемые данные из Gene Expression Omnibus

Идентификатор GEO	Ссылка на статью	Количество образцов	Параметры сравнения
GSE153740	[6]	8	Эндометриоз–контроль
GSE135485	–	58	Эндометриоз–контроль
GSE98386	[7]	40	Рецептивная–нерецептивная фаза эндометрия
GSE252280	[8]	73	Рецептивная–нерецептивная фаза эндометрия
GSE158958	[9]	10	Рецептивная–нерецептивная фаза эндометрия
GSE106602	[10]	70	Рецептивная–нерецептивная фаза эндометрия

Анализ дифференциальной экспрессии и проекция главных компонент

Для проекции сравнения наборов данных для «рецептивная–нерецептивная фаза эндометрия» и «эндометриоз–контроль» проводили анализ главных компонент объединенных данных из GSE153740 и GSE135485. Для объединения данных использовали коррекцию бэтч-эффекта при помощи программы ComBat-seq [11]. Далее данные экспрессии генов были скорректированы при помощи метода variance

stabilizing transformation, реализованного в пакете DESeq2 [12]. Для проекции использовали первые главные компоненты, которые совокупно объясняли 80% вариабельности в сравнении образцов с эндометриозом и контролей.

Объединенные наборы данных также были использованы для анализа дифференциальной экспрессии генов при помощи программного пакета DESeq2. В качестве значимо дифференциально экспрессированных генов выбирали гены с отсечкой FDR, рассчитанного по методу Бенджамини-Хохберга $< 0,05$.

Для оценки прогностической ценности метода главных компонент в отношении рецептивного статуса эндометрия были построены модели на основе трех методов: least absolute shrinkage and selection operator (LASSO), random forest, а также рекурсивный отбор признаков. Из полученных моделей были извлечены наиболее информативные признаки: наиболее значимые признаки в randomForest (критерий – среднее снижение коэффициента Джини) и рекурсивном отборе признаков (для отбора использовался классификатор randomForest и 5-кратная кроссвалидация) а также ненулевые коэффициенты для классификации LASSO. Затем эти признаки были использованы для анализа обогащения групп генов при помощи GSEA [13, 14].

Результаты и обсуждение

В результате проведенного поиска были отобраны шесть общедоступных наборов данных RNA-seq из репозитория Gene Expression Omnibus. Из них два набора содержали данные для эндометриоза, а четыре – для рецептивности эндометрия, совокупно составляющие 64 и 193 образца соответственно.

Для каждого из состояний («эндометриоз против контроля» и «рецептивная против нерецептивной фазы эндометрия») был проведен анализ дифференциальной экспрессии генов. Для пары данных эндометриоз/контроль на основе наборов данных GSE153740 и GSE135485 было идентифицировано 30 статистически значимых дифференциально экспрессированных гена (ДЭГ). Из них 18 генов были с повышенной, а 12 – с пониженной экспрессией в группе эндометриоза (рисунок 1А, таблица 2) по сравнению с контрольной группой. При сравнении рецептивное/нерецептивное состояние эндометрия мы обнаружили 9014 ДЭГ. Экспрессия 5063 генов была повышена в рецептивной фазе, тогда как 3951 ген был подавлен (рисунок 1Б, дополнительная таблица 1). Корреляция между изменениями экспрессии в двух исследованных состояниях составила 0.2573 (рисунок 1В).

Таблица 2. Значимо дифференциально экспрессированные гены для пары данных «эндометриоз/контроль». Изменение экспрессии генов представлено в виде логарифма кратного изменения экспрессии

Название гена	Изменение экспрессии	p-значение с поправкой на множественные сравнения
<i>LOC107985467</i>	-3,024495781788073	0,04895283279942514
<i>KLHDC8A</i>	4,407687932634271	0,037643981577407906
<i>POTEF</i>	-3,2428706736687842	0,0036051582334994843
<i>GALNT5</i>	-3,2545598343721953	0,029513035902638
<i>CALCRL-AS1</i>	-3,0614741670382712	0,039777711703410205
<i>LSAMP-AS1</i>	-5,515355966490155	0,006985453428258917
<i>LOC107986170</i>	4,41367504197232	0,024739129619374255
<i>CLDN1</i>	2,5892065620954177	0,0485600774891898
<i>ADH1B</i>	3,9863914964574456	4,971317900515699e-7
<i>SFRP2</i>	6,645004915579859	3,2826066113941226e-5
<i>C7</i>	3,796164766553774	0,005844389426732068
<i>H2BC14</i>	-4,834677127185556	0,021870995763038296
<i>H3C11</i>	-4,881733846494832	0,0025970555255478253
<i>TBX18</i>	4,178747827772561	0,010156405855521994
<i>HTR1E</i>	-5,4542520301171065	0,035705086445989326
<i>FNDC1-AS1</i>	-6,810309257444753	0,040966747826655756
<i>PDK4</i>	2,414114198354076	9,94461466507795e-4
<i>LOC105375673</i>	-25,230488423350522	3,5678050729860363e-4
<i>PRUNE2</i>	2,565649464902136	0,004494261945360254
<i>CELF2-AS2</i>	-4,206812272946557	0,005844389426732068
<i>MKX</i>	3,9773954327655705	0,012580671328335371
<i>OR52N2</i>	-4,993397179771046	0,017943272002856933
<i>TUBA1A</i>	-1,2766811141861487	0,04895283279942514
<i>NR1H4</i>	6,816200483261244	0,006985453428258917
<i>LOC105370443</i>	-6,2179197856585775	3,0133344921015116e-4
<i>LOC105370786</i>	-5,07239316481823	0,033262630895342225
<i>LOC105372318</i>	4,58955682246463	0,004494261945360254
<i>NFATC2</i>	-2,0760110248587846	0,004204087762469929
<i>LOC101928389</i>	-5,079452573843612	0,005844389426732068
<i>LOC107985684</i>	-3,404389619533106	0,0036051582334994843

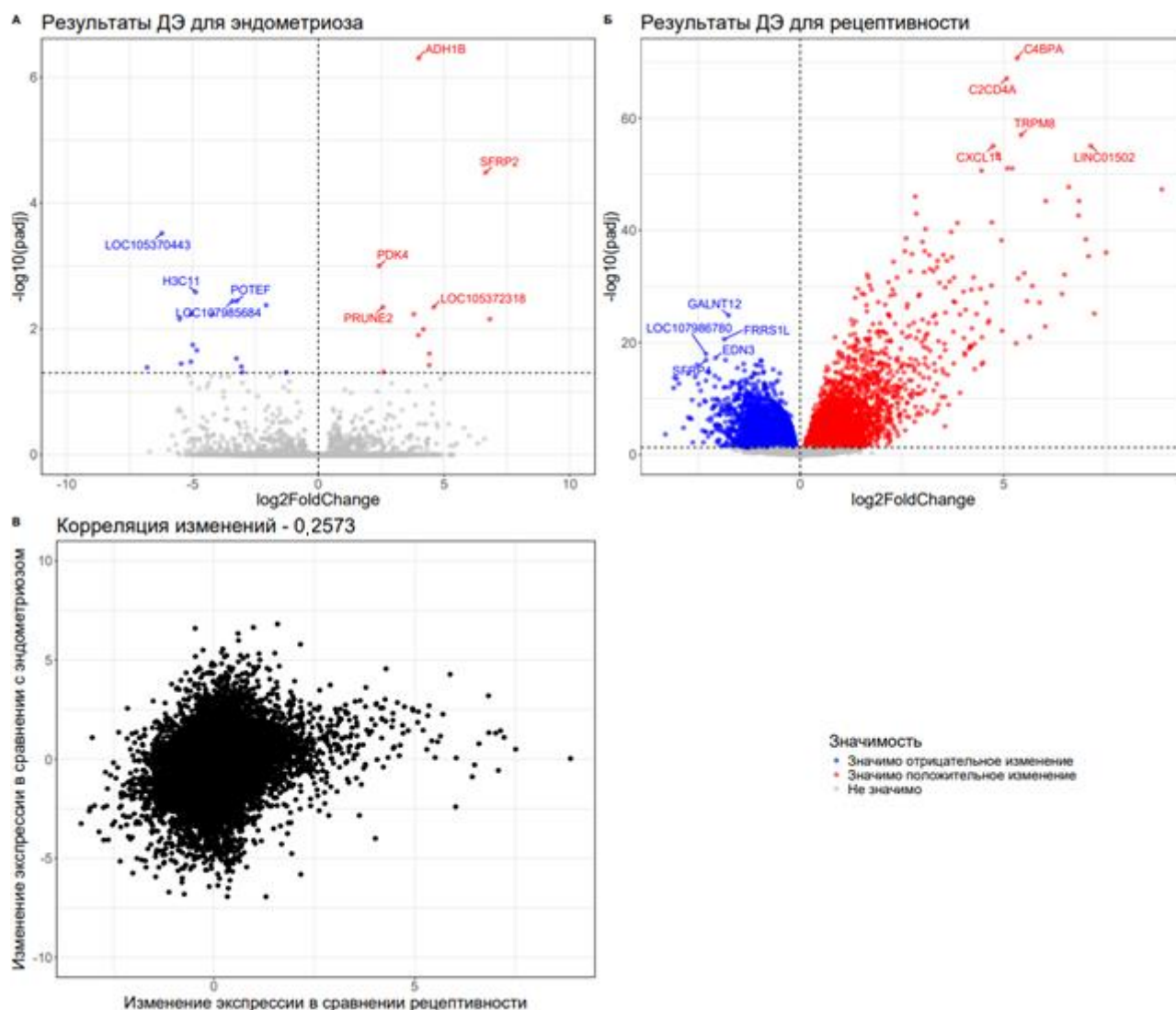


Рисунок 1. Анализ дифференциальной экспрессии для двух исследуемых контрастов.

А. Результаты анализа дифференциальной экспрессии для сравнения пары данных «эндометриоз/контроль».

Б. Результаты анализа дифференциальной экспрессии для сравнения данных «рецептивный/нерецептивный эндометрий». На панелях А и Б каждая точка представляет собой один ген, на оси Х отложены логарифмы кратного изменения экспрессии, на оси Y – отрицательный десятичный логарифм р-значения после поправки на множественные сравнения, красный цвет отражает значимое повышение экспрессии, синий – значимое снижение экспрессии.

В. График изменений экспрессии в двух исследуемых контрастах, по оси Х – логарифмированное изменение экспрессии для контраста рецептивный/нерецептивный эндометрий, по оси Y – логарифмированное изменение экспрессии для контраста эндометриоз/контроль

Среди дифференциально экспрессированных генов в двух исследованных контрастах мы обнаружили 12 пересечений (таблица 3). В 11 из 12 ДЭГ направление изменения экспрессии совпадало для контраста эндометриоз/контроль и рецептивный/нерецептивный статус эндометрия.

Таблица 3. Пересечение дифференциально экспрессированных генов из двух контрастов. Изменение экспрессии генов представлено в виде логарифма кратного изменения экспрессии

Название гена	Изменение экспрессии в контрасте эндометриоз-контроль	Изменение экспрессии в контрасте рецептивности
<i>POTEF</i>	-3,242871	-1,2395286
<i>GALNT5</i>	-3,254560	-1,9474582
<i>LOC107986170</i>	4,413675	1,0025821
<i>CLDN1</i>	2,589207	1,1502210
<i>ADH1B</i>	3,986391	0,8108895
<i>SFRP2</i>	6,645005	0,9808671
<i>H2BC14</i>	-4,834677	-1,2803933
<i>HTR1E</i>	-5,454252	-1,3714600
<i>FNDC1-AS1</i>	-6,810309	-0,7408066
<i>PRUNE2</i>	2,565649	1,2581120
<i>MKX</i>	3,977395	-0,8216826
<i>NR1H4</i>	6,816200	1,5811398

С целью исключения зависимости от среднего уровня экспрессии, характерной для данных секвенирования РНК, и снижения влияния генов с низким уровнем экспрессии оба набора данных были подвергнуты преобразованию, стабилизирующему дисперсию (variance stabilizing transformation). Далее для набора данных с контрастом эндометриоз-контроль был выполнен анализ главных компонент. Число главных компонент, которые совокупно объясняли 80% вариабельности, составило 31 (рисунок 2А). Эти компоненты были использованы для проекции данных сравнения эндометрия в рецептивной и нерецептивной фазах. Образцы из этого сравнения показаны в координатах двух первых главных компонент на рисунке 2Б.

Для оценки значимости главных компонент из сравнения «эндометриоз/контроль» для предсказания рецептивного статуса эндометрия мы использовали рекурсивный отбор признаков, случайный лес и LASSO. Все три метода идентифицировали компоненты 8, 11 и 19 как важные для разделения эндометрия по признаку рецептивности. Дополнительно компоненты 6 и 13 были определены как важные двумя из трех использованных методов.

Для биологической интерпретации отобранных компонент нами был проведен анализ обогащения категорий Gene Ontology (GO) с помощью метода Gene Set Enrichment Analysis (GSEA). Результаты обогащения для главных компонент 8, 11 и 19 в виде карты обогащения представлены на рисунке 3, для компонент 6 и 13 – на дополнительном рисунке 1. В компоненте 8 обогащено 859 категорий, тогда как в компонентах 11 и 19 – 11 и 39, соответственно. Компоненты 6 и 13 продемонстрировали обогащение 542 и 58 категорий GO.

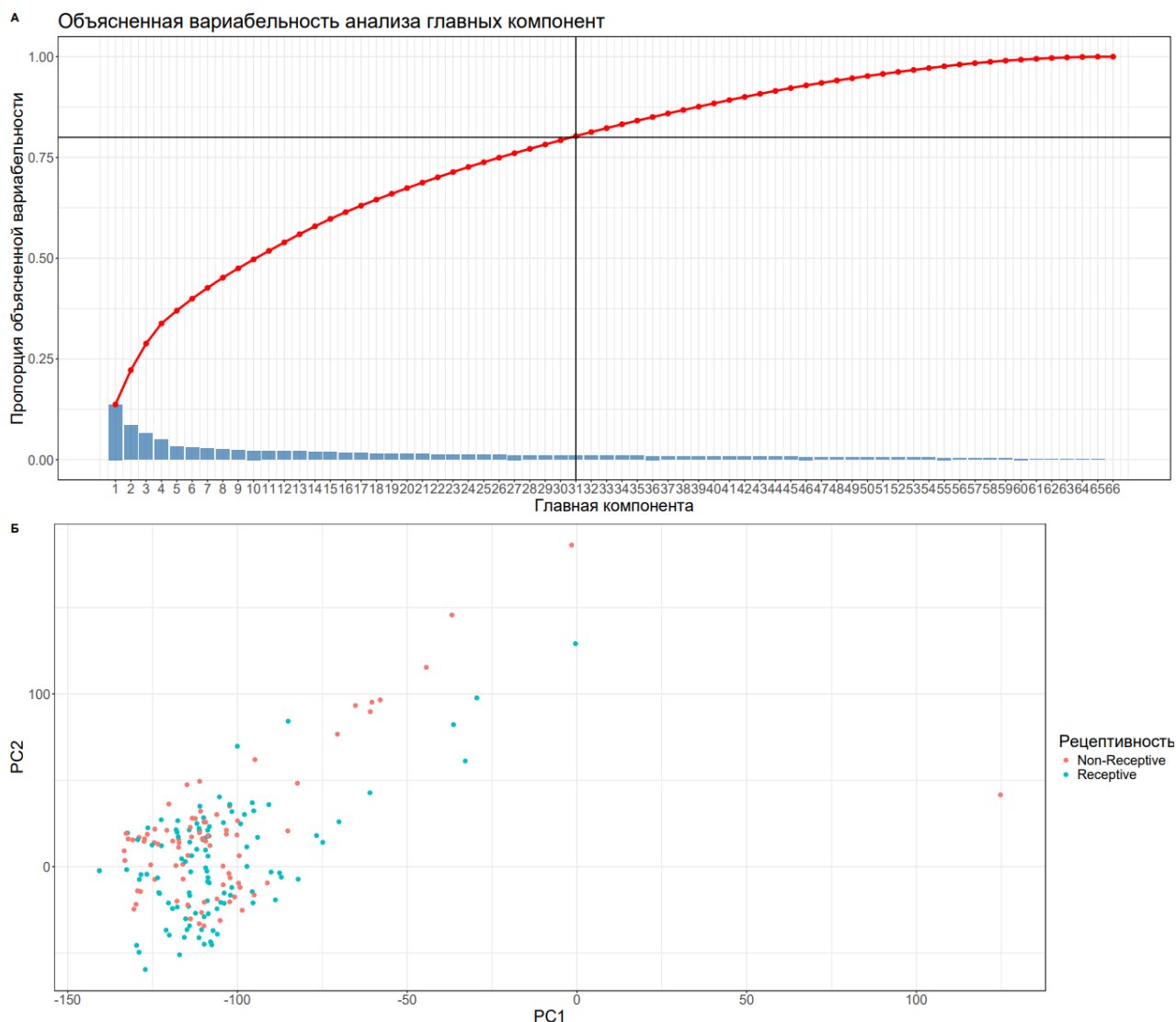


Рисунок 2. Анализ главных компонент для контраста эндометриоз/контроль и проекция образцов из контраста рецептивный/нерецептивный эндометрий.

А. График собственных значений главный компонент для контраста эндометриоз/контроль. Ось X – главные компоненты, ось Y – пропорция вариабельности. Столбики на графике отражают пропорцию объясненной вариации, красная линия показывают кумулятивную пропорцию объясненной вариабельности. Прямые линии показывают главную компоненту, где кумулятивная объясненная вариабельность достигает 80%.

Б. Проекция образцов из контраста рецептивный/нерецептивный эндометрий. Оси соответствуют первым двум главным компонентам из панели А. Цвета точек соответствуют образцам из разных групп (розовые – нерецептивный эндометрий, голубые – рецептивный)

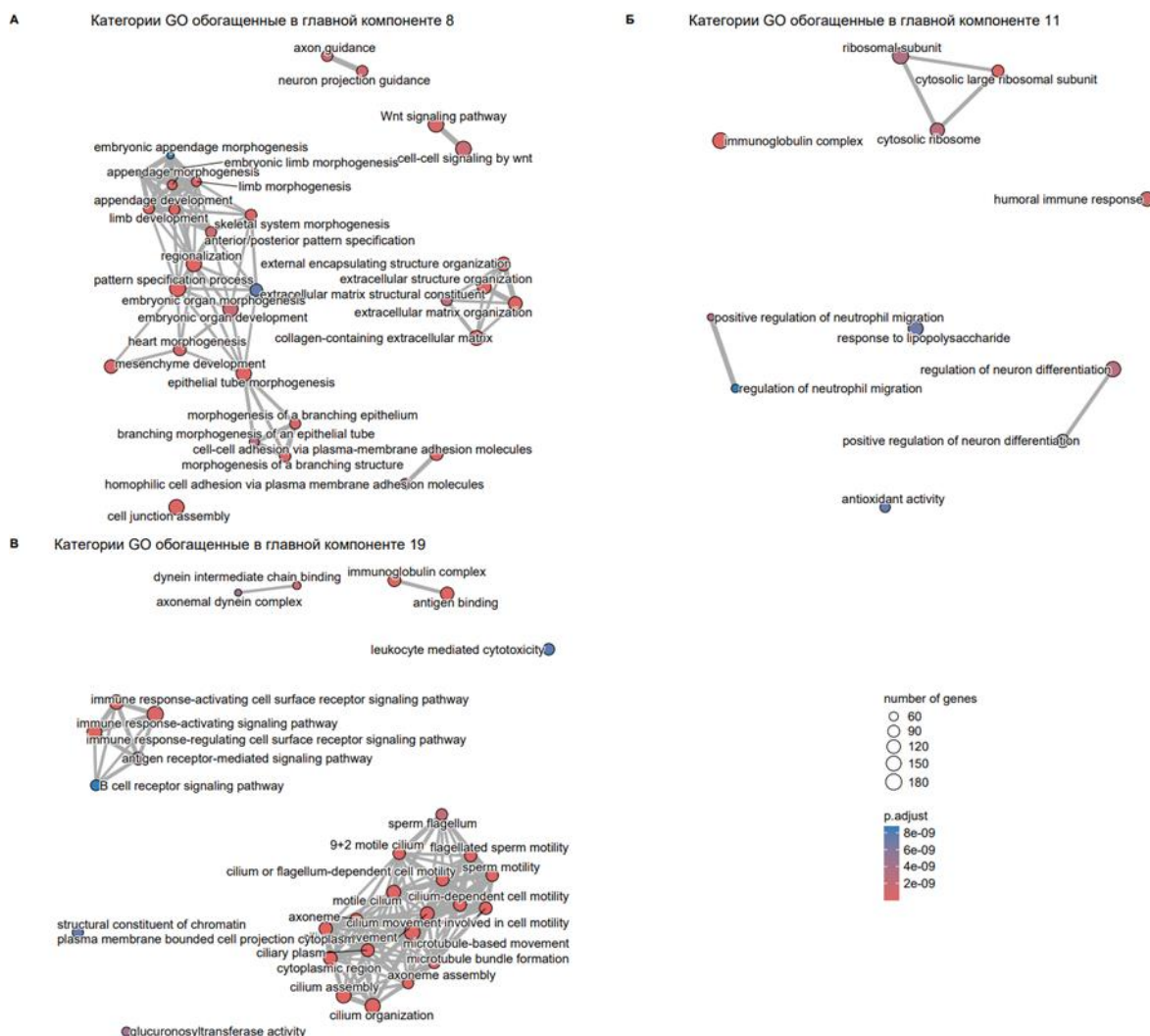


Рисунок 3. Карта обогащения категориями GO для главных компонент, выбранных в качестве наиболее важных для предсказания рецептивного статуса эндометрия.

А. Карта обогащения для компоненты 8.

Б. Карта обогащения для компоненты 11.

В. Карта обогащения для компоненты 19. Размер точки соответствует количеству генов в категории, цвет точки – р-значение с поправкой на множественные сравнения. Линии между точками отражают семантическое сходство между категориями

Изучение рецептивности эндометрия при эндометриозе является одним из наиболее актуальных направлений в современной репродуктологии, имеющим как фундаментальное, так и важнейшее практическое значение. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе нарушения рецептивности при эндометриозе, позволит перейти от стандартизированного подхода к персонализированному лечению в том числе в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Это открывает путь к преодолению имплантационных потерь — ключевой проблемы бесплодия при эндометриозе — и значительному повышению шансов на успешное наступление беременности.

В нашем исследовании была предпринята попытка оценить связь транскриптомных особенностей, ассоциированных с эндометриозом, с формированием рецептивного состояния эндометрия. Несмотря на обширные данные о нарушении рецептивности и смещении окна имплантации при эндометриозе (рассмотрено для многих омиксных технологий в обзоре [15], а также наличие разработанных методов оценки рецептивности [16, 17], в опубликованной литературе отсутствуют работы, в которых вариабельность, выявленная при данном сравнении, анализировалась бы в масштабе всего транскриптома, а не отдельных генов.

На первом этапе мы провели анализ дифференциальной экспрессии генов, сравнивая образцы эндометриоза с контролем, а также образцы эндометрия в рецептивной и нерецептивной фазах, используя общедоступные транскриптомные данные.

Сравнение экспрессии для рецептивного-нерецептивного эндометрия выявило большой список дифференциально экспрессированных генов и для генов с самыми сильными изменениями экспрессии релевантность подтверждается существующей литературой. Например, ген *C4BPA* входит в панель для рецептивности [16]. Также ген *C4BPA* это хороший маркер для того, чтобы отличать женщин с повторными неудачами имплантации от здоровых [18], при таковых экспрессия этого гена понижена. Наши результаты показывают, что экспрессия *C4BPA* повышена в рецептивном эндометрии. Для гена *CXCL14* по данным литературы можно проследить связь между рецептивностью и эндометриозом - есть исследование, где данный ген экспрессируется в кластере нормальных клеток [19], а наши результаты показывают повышение его экспрессии в эндометрии рецептивной стадии. Проведенный нами анализ дифференциальной экспрессии генов также согласуется со статьей [20], где экспрессия гена *EDN3*, кодирующего эндотелин 3, снижалась в секреторной фазе по сравнению с пролиферативной фазой. Кроме того, ген *EDN3* был включен в список генов, экспрессия которых согласовано снижается в рецептивном эндометрии [21]. Для гена *SFRP4* (secreted frizzled-related protein 4) кодирующего модулятор сигналинга Wnt, показано, что его экспрессия понижена в эндометриальной карциноме, а стабильная оверэкспрессия его продукта *SFRP4* блокирует рост эндометриальных раковых клеток [22].

Сравнение образцов эндометриозом с контролем выявило 30 дифференциально экспрессированных генов, для части из которых ранее уже была показана ассоциация с формированием рецептивности эндометрия. Меньшее количество статистически значимых ДЭГ в этом контрасте связано с ограниченным размером когорты и, как следствие, меньшей мощностью анализа. Однако нам удалось идентифицировать несколько биологически релевантных генов-кандидатов.

Среди них особого внимания заслуживает ген *SFRP2*, экспрессия которого значимо повышена при эндометриозе. Данный ген функционально связан с обоими изучаемыми в нашей работе состояниями: его роль в рецептивности эндометрия

опосредована белком Menin, который снижает экспрессию *SFRP2* посредством метилирования гистонов [23], а его роль в неопластических процессах связана с особенностями метилирования промотора [24].

Кроме того, мы подтвердили данные о повышенной экспрессии клаудина 1 при эндометриозе [25]. Учитывая, что клаудин 4 является маркером рецептивного эндометрия, а все клаудины (семейство из 18 белков, формирующих плотные контакты) играют ключевую роль в клеточной адгезии и онкопрогрессии [26], выявленные изменения вполне возможно указывают на нарушение функции эндометрия при эндометриозе.

У образцов с эндометриозом снижена экспрессия длинной некодирующей РНК антисмысловой по отношению к гену *CALCRL* (calcitonin receptor-like receptor), который кодирует рецептор адреномедуллина. Экспрессия гена *Calcr1* повышена при беременности у свиней [27]. Ген *CALCLR* также важен для развития плаценты [28].

Многие дифференциально экспрессированные гены из контраста эндометриоз/контроль связаны с различными неопластическими процессами. Ген *PRUNE2* главным образом ассоциирован с различными видами рака, например, показано, что он является супрессором рака простаты [29]. Ген *PDK4* кодирует киназу 4 пируватдегидрогеназы, который также является важным регулятором различных видов рака [30, 31]. Ген *ADH1B* в опубликованных работах был вовлечен в регуляцию эктопического эндометрия [32].

Пересечение списков ДЭГ между двумя исследуемыми состояниями оказалось небольшим и составило всего 12 генов. Однако для 11 из них направление изменения экспрессии было согласованным для обоих состояний. В их число вошли следующие гены: *POTEF*, *GALNT5*, *LOC107986170*, *CLDN1*, *ADH1B*, *SFRP2*, *H2BC14*, *HTR1E*, *FNDC1-AS1*, *PRUNE2* и *NR1H4*. Ген *MKX* оказался единственным, демонстрирующим разнонаправленные изменения. Такое небольшое пересечение не позволяет сделать вывод о существенном сходстве молекулярных механизмов, лежащих в основе формирования рецептивности эндометрия и патогенеза эндометриоза, исключительно на основании пересечения списка генов, поэтому такое сравнение может требовать более продвинутой методики. Этот вывод дополнительно подтверждается результатами корреляционного анализа, который не выявил сильной связи между их транскриптомными особенностями. В связи с этим мы сосредоточились на задаче определения того, какие молекулярные сигнатуры, ассоциированные с эндометриозом, могут быть связаны с процессом установления рецептивного статуса эндометрия и на втором этапе работы применили более системный подход с главными компонентами.

Для системного и гипотеза независимого сравнения изменений транскриптома при эндометриозе и в рецептивном эндометрии относительно нерецептивного мы провели анализ главных компонент для контраста эндометриоз/контроль, выбрали главные компоненты, которые объясняют 80% вариативности и спроецировали

данные контраста рецептивного-нерецептивного эндометрия на данные главные компоненты. Далее мы использовали методы машинного обучения для оценки важности главных компонент. Анализ с помощью LASSO, случайного леса и рекурсивного отбора признаков показал, что компоненты 8, 11 и 19 оказываются среди важных предикторов рецептивного статуса эндометрия. Для понимания процессов, которые отражены в этих главных компонентах мы провели анализ обогащения этих компонент с помощью GSEA.

Анализ обогащения показал связь главной компоненты 8 с 859 категориями Gene Ontology. В контексте рецептивности эндометрия особый интерес представляют категории, связанные с внеклеточным матриксом (BKM). Это подтверждается данными научной литературы, где подчеркивается ключевая роль ремоделинга BKM в подготовке эндометрия к имплантации [33]. В наших данных эта закономерность нашла прямое отражение в значимом обогащении категории collagen fibril organization. Коллагены, будучи ключевыми структурными компонентами BKM, претерпевают динамическое ремоделирование в течение менструального цикла: плотная сеть коллагеновых волокон в пререцептивной фазе деградирует для разрыхления стромы, что облегчает инвазию эмбриона в период окна имплантации [34]. Другим критически важным процессом, выявленным в анализе, является обогащение категорий, связанных с фокальными адгезиями (Focal adhesions). Эти белковые комплексы, связывающие цитоскелет клетки с компонентами BKM (например, через интегрины), служат ключевыми сенсорами механических и биохимических сигналов микроокружения. Преобразование этих сигналов регулирует поведение клеток эндометрия, необходимое для приобретения рецептивного фенотипа [33]. Кроме того, анализ выявил обогащение сигнального пути Wnt, который, как ранее было показано, играет важную регуляторную роль в процессе имплантации [22].

Главная компонента 11 характеризуется обогащением 11 категорий GO. Двумя главными группами категорий при этом являются пути, связанные с рибосомами, а также иммунный ответ. Роль иммунитета широко обсуждается в литературе как для эндометриоза [35], так и для эндометриальной рецептивности [36, 21] и нарушений имплантации [37]. Роль рибосомальных путей может быть связана с запуском синтеза белка при смене статуса ткани.

Для главной компоненты 19 мы обнаружили обогащение 39 категорий GO. Многие из этих категорий также связаны с иммунным ответом. Кроме того, для этой главной компоненты ярко выражено обогащение нескольких категорий, имеющих отношение к функционированию цилий. Цилии непосредственно связано с функционированием эндометрия и обогащение этой категории наблюдалось в работе, исследующей тонкую организацию эндометрия [38].

Заключение

В настоящем исследовании нами была предпринята попытка оценить роль молекулярных изменений, ассоциированных с эндометриозом, в формировании рецептивности эндометрия на основе общедоступных транскриптомных данных. Результаты работы во многом подтверждают данные литературы об изменениях экспрессии генов при эндометриозе и в процессе формирования рецептивного статуса. Показано, что при эндометриозе нарушены ключевые процессы, необходимые для успешной имплантации. В частности показано, что такие биологические пути, как перестройка внеклеточного матрикса, иммунный ответ, Wnt-сигналинг, активация синтеза белка связывают патологические процессы при эндометриозе и физиологический переход эндометрия в рецептивное состояние. Таким образом, работа вносит вклад в понимание молекулярных механизмов бесплодия при эндометриозе и открывает новые возможности для разработки терапии, направленной на преодоление нарушений имплантации. Важно отметить, что исследование основано на общедоступных данных, и его выводы требуют экспериментальной валидации для уточнения причинно-следственных связей.

Благодарности

Работа выполнена в рамках темы ПНИ №1024062500021-3-3.2.2. «Создание инновационных подходов в области вспомогательных репродуктивных технологий человека с применением биобанкирования и импортозамещающих генетических, регенеративных и эмбриологических платформ».

Список литературы / References

1. Ou Y., Wang H., Zhou C., Chen Y., Lyu J., Feng M., Huang X. Endometriosis-associated infertility: Multi-omics insights into pathogenesis and precision therapeutics // *Frontiers in endocrinology*. 2025. 16. 1613334. DOI: 10.3389/fendo.2025.1613334
2. Xiang R., Chen P., Zeng Z., Liu H., Zhou J., Zhou C., Jintao Peng J., Zeng H. Transcriptomic analysis shows that surgical treatment is likely to influence the endometrial receptivity of patients with stage III/IV endometriosis // *Frontiers in endocrinology*. 2022. 13. 932339. DOI: 10.3389/fendo.2022.932339
3. Cai H., Lang J. Long non-coding RNA LINC01960-201 hinders decidualization of endometrial stromal cells in endometriosis: Relevance to endometrial receptivity // *Molecular medicine reports*. 2022. 26 (6). 366. DOI: 10.3892/mmr.2022.12883
4. Ball B. K., Park J. H., Bergendorf A. M., Proctor E. A., Brubaker D. K. Translational disease modeling of peripheral blood identifies type 2 diabetes biomarkers predictive of Alzheimer's disease // *NPJ systems biology and applications*. 2025. 11 (1). 58. DOI: 10.1038/s41540-025-00539-5
5. NCBI-generated RNA-seq count data // NCBI (National Center for Biotechnology Information): website. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/info/rnaseqcounts.html> (Accessed: 24.10.25).

6. Bane K., Desouza J., Shetty D., Choudhary P., Kadam S., Katkam R. R., Fernandes G., Raj Sawant R., Dudhedia U., Warty N., Chauhan A., Chaudhari U., Gajbhiye R., Sachdeva G. Endometrial DNA damage response is modulated in endometriosis // *Human reproduction*. 2021. 36 (1). 160–174. DOI: 10.1093/humrep/deaa255
7. Altmäe S., Koel M., Vösa U., Adler P., Suhorutšenko M., Laisk-Podar T., Kukushkina V., Saare M., Velthut-Meikas A., Krjutškov K., Aghajanova L., Lalitkumar P. G., Gemzell-Danielsson K., Giudice L., Carlos Simón C., Salumets A. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers // *Scientific reports*. 2017. 7 (1). 10077. DOI: 10.1038/s41598-017-10098-3
8. Zhang W. B., Li J., Li Q., Lu X., Chen J.-l., Li L., Chen H., Fu W., Chen J.-c., Lu B.-j., Wu H., Sun X.-x. Endometrial transcriptome profiling of patients with recurrent implantation failure during hormone replacement therapy cycles // *Frontiers in endocrinology*. 2024. 14. 1292723. DOI: 10.3389/fendo.2023.1292723
9. Giacomini E., Scotti G. M., Vanni V. S., Lazarevic D., Makieva S., Privitera L., Signorelli S., Cantone L., Bollati V., Murdica V., Tonon G., Papaleo E., Candiani M., Viganò P. Global transcriptomic changes occur in uterine fluid-derived extracellular vesicles during the endometrial window for embryo implantation // *Human reproduction*. 2021. 36 (8). 2249–2274. DOI: 10.1093/humrep/deab123
10. Suhorutshenko M., Kukushkina V., Agne Velthut-Meikas A., Altmäe S., Peters M., Mägi R., Krjutškov K., Koel M., Codoñer F. M., Martinez-Blanch J. F., Vilella F., Simón C., Salumets A., Laisk T. Endometrial receptivity revisited: endometrial transcriptome adjusted for tissue cellular heterogeneity // *Human reproduction*. 2018. 33 (11). 2074–2086. DOI: 10.1093/humrep/dey301
11. Zhang Y., Parmigiani G., Johnson W. E. ComBat-seq: batch effect adjustment for RNA-seq count data // *NAR genomics and bioinformatics*. 2020. 2 (3). lqaa078. DOI: 10.1093/nargab/lqaa078
12. Love M. I., Huber W., Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2 // *Genome biology*. 2014. 15 (12). 550. DOI: 10.1186/s13059-014-0550-8
13. Wu T., Hu T., Xu S., Chen M., Guo P., Dai Z., Feng T., Zhou L., Tang W., Zhan L., Fu X., Liu S., Bo X., Yu G. clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data // *Innovation (Cambridge (Mass.))*. 2021. 2 (3). 100141. DOI: 10.1016/j.xinn.2021.100141
14. Korotkevich G., Sukho V., Budin N., Shpak B., Artyomov M. N., Sergushichev A. Fast gene set enrichment analysis // *bioRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/060012
15. Wu C., Sun Y., Yang D., Peng H. Advances in endometrial receptivity and embryo implantation by multi-omics techniques // *Animals and zoonoses*. 2025. 1 (3). 286–294. DOI: 10.1016/j.azn.2025.05.001
16. Meltsov A., Saare M., Teder H., Paluoja P., Arffman R. K., Piltonen T., Laudanski P., Wielgoś M., Gianaroli L., Koel M., Peters M., Salumets A., Krjutškov K., Palta P. Targeted gene expression profiling for accurate endometrial receptivity testing // *Scientific reports*. 2023. 13 (1). 13959. DOI: 10.1038/s41598-023-40991-z
17. Opuchlik K., Pankiewicz K., Pierzyński P., Sierdziński J., Aleksejeva E., Salumets A., Issat T., Laudański P. Factors influencing endometrial receptivity in women with recurrent implantation failure // *BMC women's health*. 2025. 25 (1). 15. DOI: 10.1186/s12905-024-03531-z
18. Kurmanova G., Ashirbekov Y., Kurmanova A., Mamedaliyeva N., Moshkalova G., Anartayeva G., Salimbayeva D., Tulesheva A. Altered expression of C4BPA and CXCL1 genes in the endometrium of patients with recurrent implantation failure after

in vitro fertilization and thin endometrium // *Diagnostics*. Switzerland. 2024. 14 (17). DOI: 10.3390/diagnostics14171967

19. Huang X., Lukanxuan Wu L., Pei T., Liu D., Liu C., Luo B., Xiao L., Li Y., Wang R., Ouyang Y., Zhu H., Huang W. Single-cell transcriptome analysis reveals endometrial immune microenvironment in minimal/mild endometriosis // *Clinical & experimental immunology*. 2023. 212 (3). 285–295. DOI: 10.1093/cei/uxad029

20. Keator C. S., Mah K., Ohm L., Slayden O. D. Estrogen and progesterone regulate expression of the endothelins in the rhesus macaque endometrium // *Human reproduction*. 2011. 26 (7). 1715–1728. DOI: 10.1093/humrep/der115

21. Tapia A., Vilos C., Marín J. C., Croxatto H. B., Devoto L. Bioinformatic detection of E47, E2F1 and SREBP1 transcription factors as potential regulators of genes associated to acquisition of endometrial receptivity // *Reproductive biology and endocrinology*. 2011. 9 (1). 14. DOI: 10.1186/1477-7827-9-14

22. Carmon K. S., Loose D. S. Secreted frizzled-related protein 4 regulates two Wnt7a signaling pathways and inhibits proliferation in endometrial cancer cells // *Molecular cancer research*. 2008. 6 (6). 1017–1028. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0039

23. Xu X., Han Y., Jin K., Xu W., Zhang H., Ma Y., Li X., Wang H., Liu M., Lin X. Endometrial stromal Menin supports endometrial receptivity by maintaining homeostasis of WNT signaling pathway through H3K4me3 during WOI // *Communications biology*. 2025. 8 (1). 995. DOI: 10.1038/s42003-025-08434-9

24. Marichereda V. G., Bykova N. A., Bubnov V. V., Manasova G. S., Moskalenko T. Y., Volyanska A. G., Shevchenko I. M., Adamovska T. M. The analysis of methylation of DNA promoter of SFRP2 gene in patients with hyperplastic processes of the endometrium // *Experimental oncology*. 2018. 40 (2). 109–113.

25. Gaetje R., Holtrich U., Engels K., Kissler S., Rody A., Karn T., Kaufmann M. Differential expression of claudins in human endometrium and endometriosis // *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of gynecological endocrinology*. 2008. 24 (8). 442–449. DOI: 10.1080/09513590802242694

26. Riesewijk A., Martín J., van Os R., Horcajadas J. A., Polman J., Pellicer A., Mosselman S., Simón C. Gene expression profiling of human endometrial receptivity on days LH+2 versus LH+7 by microarray technology // *Molecular human reproduction*. 2003. 9 (5). 253–264. DOI: 10.1093/molehr/gag037

27. Paudel S., Liu B., Cummings M. J., Quinn K. E., Bazer F. W., Caron K. M., Wang X. Temporal and spatial expression of adrenomedullin and its receptors in the porcine uterus and peri-implantation conceptuses // *Biology of reproduction*. 2021. 105 (4). 876–891. DOI: 10.1093/biolre/ioab110

28. Dong Y.-L., Reddy D. M., Green K. E., Chauhan M. S., Wang H.-Q., Nagamani M., Hankins G. D. V., Yallampalli C. Calcitonin gene-related peptide (CALCA) is a proangiogenic growth factor in the human placental development // *Biology of reproduction*. 2007. 76 (5). 892–899. DOI: 10.1095/biolreprod.106.059089

29. Salameh A., Lee A. K., Cardó-Vila M., Nunes D. N., Efstathiou E., Staquicini F. I., Dobroff A. S., Marchiò S., Navone N. M., Hosoya H., Lauer R. C., Wen S., Salmeron C. C., Hoang A., Newsham I., Lima L. A., Carraro D. M., Oliviero S., Kolonin M. G., Sidman R. L., Do K.-A., Troncoso P., Logothetis C. J., Brentani R. R., Calin G. A., Cavennee W. K., Dias-Neto E., Pasqualini R., Arap W. PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by the intronic long noncoding RNA PCA3 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015. 112 (27). 8403–8408. DOI: 10.1073/pnas.1507882112

30. Pin F., Novinger L. J., Huot J. R., Harris R. A., Couch M. E., O'Connell T. M., Bonetto A. PDK4 drives metabolic alterations and muscle atrophy in cancer cachexia //

FASEB journal: official publication of the Federation of American societies for experimental biology. 2019. 33 (6). 7778–7790. DOI: 10.1096/fj.201802799R

31. Becker L. M., O'Connell J. T., Vo A. P., Cain M. P., Tampe D., Bizarro L., Sugimoto N., McGow A. K., Asara J. M., Lovisa S., McAndrews K. M., Zielinski R., Lorenzi P. L., Zeisberg M., Raza S., LeBleu V. S., Kalluri R. Epigenetic reprogramming of cancer-associated fibroblasts deregulates glucose metabolism and facilitates progression of breast cancer // Cell reports. 2020. 31 (9). 107701. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107701

32. Lee N.-K., Lee J.-W., Woo J.-H., Choi Y. S., Choi J.-H. Upregulation of SPI1 in Ectopic Endometrium Contributes to an Invasive Phenotype // Archives of medical research. 2023. 54 (2). 86–94. DOI: 10.1016/j.arcmed.2022.12.011

33. Rossi F., Luppi S., Fejza A., Giolo E., Ricci G., Andreuzzi E. Extracellular matrix and pregnancy: functions and opportunities caught in the net // Reproductive biology and endocrinology. 2025. 23 (1). 24. DOI: 10.1186/s12958-025-01348-5

34. Mylona P., Kielty C. M., Hoyland J. A., Aplin J. D. Expression of type VI collagen mRNAs in human endometrium during the menstrual cycle and first trimester of pregnancy // Journal of reproduction and fertility. 1995. 103 (1). 159–167. DOI: 10.1530/jrf.0.1030159

35. Symons L. K., Miller J. E., Kay V. R., Marks R. M., Liblik K., Koti M., Tayade C. The Immunopathophysiology of endometriosis // Trends in molecular medicine. 2018. 24 (9). 748–762. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.07.004

36. Robertson S. A., Moldenhauer L. M., Green E. S., Care A. S., Hull M. L. Immune determinants of endometrial receptivity: a biological perspective // Fertility and sterility. 2022. 117 (6) 1107–1120. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.023

37. Zhao X., Zhao Y., Jiang Y., Zhang Q. Deciphering the endometrial immune landscape of RIF during the window of implantation from cellular senescence by integrated bioinformatics analysis and machine learning // Frontiers in Immunology. 2022. 13. 952708. DOI: 10.3389/fimmu.2022.952708

38. Chankeaw W., Lignier S., Richard C., Ntallaris T., Raliou M., Guo Y., Plassard D., Bevilacqua C., Sandra O., Andersson G., Humblot P., Charpigny G. Analysis of the transcriptome of bovine endometrial cells isolated by laser micro-dissection (1): specific signatures of stromal, glandular and luminal epithelial cells // BMC Genomics. 2021. 22 (1). 451. DOI: 10.1186/s12864-021-07712-0

Информация об авторах

Ткаченко Александр Анатольевич – младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7985-0216, castorfiber@list.ru

Вашукова Елена Сергеевна – младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6996-8891, vi_lena@list.ru

Тапильская Наталья Игоревна – доктор медицинских наук, руководитель отдела, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5309-0087, tapnatalia@yandex.ru

Глотов Андрей Сергеевич – доктор биологических наук, заведующий отделом, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7465-4504, anglotov@mail.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.5-002.828:615.282

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).619-630

Поступила в редакцию / Received 31.07.2025

ГРНТИ 76.29.57+76.31.35

Специальность ВАК 3.3.6.

Принята к публикации / Accepted 12.11.2025

Научная статья

АССОРТИМЕНТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ОСОБЕННОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ МУКОРМИКОЗЕ

Антропова Г. А., Оконенко Т. И.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация. В последние годы отмечается рост грибковых заболеваний, в том числе глубоких микозов. Основные факторы риска развития грибковых инфекций: химиотерапия и иммуносупрессия; декомпенсированный сахарный диабет; почечная недостаточность; септицемия у пациентов с иммуносупрессией; дегидратация, например, тяжелая диарея и рвота; алкогольный цирроз печени; онкологические заболевания; ВИЧ-инфекция. Лечение осложнений COVID-19 также привело к значительному росту резистентности у бактерий и грибов. Например, Mucorales в последнее время становятся все более устойчивыми к лекарственным средствам. Появление заболеваний, вызванных глубокими микозами, которые протекают крайне тяжело и вызывают высокую смертность, требует особого внимания к проблеме резистентности. Цель исследования – рассмотреть современное состояние арсенала лечения противогрибковых инфекций, определить факторы риска развития инвазивных микозов по литературным данным, ассортимент противогрибковых лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в РФ на фармацевтическом рынке. Наиболее часто встречается риноцеребральная форма мукормикоза, с летальностью 80%. Основное лечение включает радикальное удаление некротизированных мягких и костных тканей в очаге поражения, проведение системной противогрибковой терапии липосомальным амфотерицином В (внутривенно) и симптоматической терапии. Показано, что на рынке лекарственных средств имеется малый ассортимент лекарственных форм и ограниченная номенклатура противогрибковых препаратов.

Ключевые слова: *противогрибковые лекарственные средства, азолы, перечень противогрибковых препаратов, мукормикоз, риноорбитальный мукормикоз, государственный реестр лекарственных средств, фармацевтический рынок*

Для цитирования: Антропова Г. А., Оконенко Т. И. Ассортимент лекарственных препаратов и особенности практического применения при мукормикозе // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 619–630. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).619-630

Research Article

ASSORTMENT OF MEDICINAL PREPARATIONS AND FEATURES OF PRACTICAL USE IN MUCORMICOSIS

Antropova G. A., Okonenko T. I.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. In recent years, there has been an increase in the incidence of fungal infections, including deep mycoses. Key risk factors for developing fungal infections include chemotherapy and immunosuppression; decompensated diabetes mellitus; renal failure; septicemia in immunocompromised patients; dehydration, such as severe diarrhea and vomiting; alcoholic cirrhosis of the liver; cancer; and HIV infection. Treatment for complications of COVID-19 has contributed to the growth of drug resistance in bacteria and fungi. The Mucorales species are characterized by high level resistance to most currently available antifungal drugs. The emergence of severe deep mycoses with high mortality rates necessitates a focus on antifungal resistance, as fungi can become resistant to drugs designed to kill them. The objective of this study was

to review the current state of treatment for antifungal infections, identify risk factors for invasive mycoses. When this was used method of the review of the literature. A list of antifungal drugs available on the Russian pharmaceutical market is provided. The most common form of mucormycosis is the rhinocerebral form, with a mortality rate reaching 80%. The main treatment includes radical removal of necrotic soft and bone tissue in the lesion, systemic antifungal therapy with liposomal amphotericin B (intravenously) and symptomatic therapy. It is shown that the pharmaceutical market has a limited range of dosage forms and a limited range of antifungal agents.

Keywords: *antifungal drugs, azoles, a list of antifungal drugs, mucormycosis, rhinoorbital mucormycosis, State Register of Medicines, pharmaceutical market*

For citation: Antropova G. A., Okonenko T. I. Assortment of medicinal preparations and features of practical use in mucormycosis // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 619–630. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).619-630

Введение

Массовое применение антибиотиков в мире связано с увеличением доступа к лекарственным средствам (ЛС) в развивающихся странах, при этом наблюдается нерациональное и чрезмерное применение препаратов, что привело к возникновению глобальной проблемы лекарственной устойчивости патогенов, которые приспособились выживать в присутствии антибактериальных средств; бороться с такими инфекциями и сложнее, и дороже.

Потеря эффективности многих антибиотиков, появление устойчивых микроорганизмов, назначение лекарственных препаратов (ЛП) без проведения предварительных анализов на чувствительность патогена, угрожающий рост грибковых заболеваний, все это вызывает необходимость в разработке новых ЛП, особенно противогрибковых средств. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представила список наиболее опасных бактерий, устойчивых к антибиотикам, с целью ориентира для научных исследований. ВОЗ считает проблему устойчивости бактерий к антибиотикам сложной и тяжелой для решения [1]. Системное применение глюкокортикостероидов совместно с антибактериальными препаратами показало риск развития вторичных бактериальных и грибковых инфекций у пациентов, перенесших COVID-19 [2, 3]. Лечение осложнений COVID-19 потребовало интенсивного применения антибиотиков, что привело к значительному росту антибиотикорезистентности у бактерий и грибов, таких как грибы семейства Mucorales, устойчивость которых к ЛС в последнее время усиливается. Возбудителями заболеваний могут быть фикомицеты (*Mucor* *Rhizopus* spp.), аскомицеты (*Aspergillus* spp.), бластомицеты, *Sporothrix* spp., феогифомикозы (*Bipolarina* spp.). Наиболее часто встречаются мукормикоз и аспергиллез. Появление заболеваний, вызванных глубокими микозами, протекающих крайне тяжело и вызывающих высокую смертность, требует особого внимания к этой проблеме.

Широкое использование антимикотических препаратов для лечения поверхностных микозов, сопровождающееся значительным ростом числа

резистентных грибковых патогенов, все более привлекает к себе внимание, также, как и антибактериальная и противовирусная резистентность [4].

Внутренние особенности, структуры или их модификации, позволяют грибам выживать в среде, содержащей противогрибковые агенты, приводят к появлению противогрибковой резистентности [5]. Устойчивость к противогрибковым препаратам может возникать естественным путем (природная устойчивость) или развиваться со временем, когда грибы подвергаются воздействию противогрибковых препаратов. В этом случае возникает приобретенная устойчивость, связанная с самим лечением (недостаточная продолжительность и дозировки), либо несоблюдением режима лечения пациентами.

Основные факторы риска развития грибковых инфекций: химиотерапия и иммуносупрессия; декомпенсированный сахарный диабет, кетоацидоз, метаболический ацидоз; почечная недостаточность; септицемия у пациентов с иммуносупрессией; дегидратация, например, тяжелая диарея и рвота, обширные ожоги; алкогольный цирроз печени; онкологические заболевания; ВИЧ-инфекция [6, 7].

Возникает необходимость в разработке новых противогрибковых ЛП. Возможный путь – обнаружение новых мишеней для воздействия противогрибковых ЛП. Многие антибиотики подавляют синтез белка рибосомами патогена, однако в случае грибковых инфекций часто проявляются серьезные побочные эффекты, так как ЛП действует и на рибосомы человека из-за схожести строения. В совместном исследовании ученых РФ с коллективами ученых из Франции, Нидерландов и США для инфекции, вызываемой *Candida albicans*, были обнаружены участки рибосомы *C. albicans*, отличающиеся от человеческой рибосомы, что позволит создать новые высокоселективные ЛП, изменить структуру молекулы антибиотика так, чтобы он мог связываться с рибосомами грибов, со своей мишенью и блокировать ее работу [8]. Ученые Тюменского государственного университета изучают субингибиторный эффект антимикробных пептидов при воздействии на бактериальную клетку низкой концентрации, например, в состоянии биопленки *Aspergillus fumigatus* устойчив к действию высоких концентраций антимикробных пептидов, но в низких концентрациях пептид снижает адаптивные и конкурентные возможности этих грибов [9].

Создание новых антибиотиков идет по пути поиска модификации природных молекул [10]. Одним из путей создания новых лекарственных веществ является изучение лекарственного растительного сырья, не все свойства которого пока изучены, актуально проведение научных исследований, направленных на поиски и создание новых лекарственных препаратов с антибиотическим действием из растительного сырья [11]. В последние 20 лет применяются методы генетической инженерии: антибактериальные вещества получают путем встраивания генов антибиотика в геном бактерий, которые в процессе жизнедеятельности продуцируют нужное лекарственное вещество. Создание новых ЛП часто идет по пути сочетания

двух веществ с известными, но слабыми антибактериальными свойствами, при этом молекула-гибрид проявляет уже более эффективные антибактериальные свойства.

ВОЗ представила обзор противогрибковых терапевтических препаратов, находящихся в стадии клинической и доклинической разработки, который охватывает 43 противогрибковых препарата по состоянию на 2024 год, представлены некоторые характеристики веществ, например, является ли препарат новым или перепрофилированным, относится ли он к новому классу химических веществ или имеет новый механизм действия [12]. Однако, за последние десять лет только четыре новых препарата против микозов прошли регистрацию в своих странах (США, Европейский союз, Китай), клинические исследования проходят девять препаратов для лечения опасных грибковых инфекций.

В списке приоритетных грибковых патогенов ВОЗ включены опасные для жизни грибковые инфекции (Таблица 1), смертность при поражении которыми достигает 88% [13].

Таблица 1. Список приоритетных грибковых патогенов ВОЗ (2022 г.)

Критическая группа патогенов	Высокая степень опасности	Средняя степень опасности
Cryptococcus neoformans	Nakaseomyces glabrata (Candida glabrata)	Scedosporium spp.
Candida auris	Histoplasma spp.	Lomentospora prolificans
Aspergillus fumigatus	Eumycetoma causative agents	Coccidioides spp.
Candida albicans	Mucorales	Pichia kudriavzevii (Candida krusei)
	Fusarium spp.	Cryptococcus gattii
	Candida tropicalis	Talaromyces marneffeii
	Candida parapsilosis	Pneumocystis jirovecii
		Paracoccidioides spp.

Цель настоящего исследования – рассмотреть современное состояние арсенала лечения противогрибковых инфекций, определить факторы риска развития глубоких микозов по литературным данным, проанализировать ассортимент противогрибковых ЛС, разрешенных к медицинскому применению в РФ на фармацевтическом рынке.

Материалы и методы

Для проведения данного исследования ассортимента целевого сегмента фармацевтического рынка использованы ситуационный, статистический и описательно-аналитический методы; проведен контент-анализ официальных источников информации: Государственный реестр ЛС (ГРЛС); Регистр ЛС России.

Результаты исследования и их обсуждение

Для патогена характерен быстрый инвазивный рост. Ангиоинвазия возбудителя ведет к развитию внутрисосудистого тромбоза и последующему некротизированию тканей. Распространяется возбудитель гематогенным и лимфогенным путями. Наличие у больного нейтропении, ацидоза при сахарном диабете, длительный прием кортикостероидов с последующим снижением активности бронхоальвеолярных макрофагов благоприятствуют распространению зигомицет.

Возбудитель мукормикоза (глубокой инфекции) находится в списке высокой степени приоритетности. По литературным данным наблюдается рост числа установленных и описанных в научных статьях случаев инвазивного мукормикоза, особенно высоки показатели заболеваемости в Индии [14, 3]. Мукормикоз встречается в зонах природных, либо техногенных катастроф, однако, основную группу пациентов с повышенным риском развития мукормикоза составляют иммунокомпрометированные больные, особенно с онкогематологическими заболеваниями, поэтому рост такой патологии отмечается и в России [15].

Наиболее часто встречается риноцеребральная форма мукормикоза, с летальностью, достигающей 80%. Наряду с симптомами с поражением ЛОР-органов (воспалительные и некротические изменения слизистой оболочки носа, решетчатоклиновидного пространства, гайморовы пазухи, твердое и мягкое нёбо), отмечается прогрессирующее распространение некроза к головному мозгу. У больных диагностируются флегмона орбиты, тромбоэмболия сосудов орбиты, крыло-нёбной ямки и головного мозга, тромбоз кавернозного синуса. Основное лечение включает радикальное удаление некротизированных мягких и костных тканей в очаге поражения, проведение системной противогрибковой терапии липосомальным амфотерицином В (внутривенно) и симптоматической терапии [16].

К противогрибковым препаратам системного действия, в соответствии с анатомо-терапевтически-химической (АТХ) системой классификации (код J02A), относится три подгруппы препаратов: J02AA – антибиотики полиены (J02AA01 – Амфотерицин В); J02AB – производные имидазола (миконазол, кетоконазол); J02AC – производные триазола и тетразола (флуконазол, итраконазол, вориаконазол, позаконазол, изавуконазол), а также J02AX – другие противогрибковые препараты системного действия (капсофунгин, микафунгин, анидулафунгин) [17]. На основании изучения Государственного реестра ЛС определено положение этих препаратов согласно АТХ-классификации. Флуконазол практически неэффективен против большинства форм плесневых грибов. Амфотерицин В один из наиболее широко используемых препаратов, для лечения тяжелых инвазивных микозов (амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицина В, применяемые внутривенно) является препаратом выбора для большинства вмешательств. Липидные формы амфотерицина В создают более

высокие пиковые концентрации в крови, лучше проникают в ликвор, менее нефротоксичны, имеют более выраженные кумулятивные свойства [18] (таблица 2).

Таблица 2. Структура ассортимента противогрибковых препаратов при инвазивных микозах в соответствии с АТХ-классификацией (зарегистрированы в РФ)

Код АТХ	АТХ	Фармако-терапевтическая группа	Торговые наименования	
			абс.ед.	%
J02AA01	Амфотерицин В	Противогрибковые средства системного действия; антибиотики	4	7,69
J02AC03	Вориконазол	Противогрибковое средство	26	50,00
J02AC04	Позаконазол	Противогрибковые средства системного действия; производные триазола и тетразола	3	5,77
J02AC02	Итраконазол		17	32,69
J02AC05	Изавуконазол		2	3,85
Итого			52	100

Выпускаемые промышленностью противогрибковые средства имеют ряд недостатков: как многофункциональные химические вещества они способны взаимодействовать с другими препаратами и вызывать сильные побочные реакции, требуют длительной госпитализации пациента, а также представлены в ограниченном числе лекарственных форм. Так, например, многие производители готовой лекарственной формы итраконазола, изготавливают данный ЛП только в виде капсул 100 мг. Фармацевтическую субстанцию итраконазола выпускают в основном различные предприятия Индии (таблица 3).

В Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП) входят различные лекарственные формы позаконазола и вориконазола. Позаконазол и вориконазол – это пероральные триазолы нового поколения. В России позаконазол в форме для внутривенного введения пока недоступен [16], зарегистрирован в виде суспензии для приема внутрь (таблица 4). Большую группу лекарственных форм составляют средства с действующим веществом Вориконазол (J02AC03), из 26 зарегистрированных в России ЛП, 61,5% готовых лекарственных форм выпускают российские предприятия (таблица 4). Для лечения мукормикоза применяются ЛП, представленные в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Ассортимент лекарственных препаратов итраконазола в виде лекарственной формы: капсулы 100 мг, зарегистрированных в ГРЛС

Торговые наименования	Держатель (владелец) РУ	Производитель готовой ЛФ	Производитель субстанции
Итраконазол-ЛекТ	АО «Патент-Фарм», Россия	ОАО «Тюменский химико-фарм завод»	Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия
Итраконазол	ООО «Формула-ФР», Россия	АО «АВБА РУС», г. Киров	Мурли Кришна Фарма Приват Лимитед, Индия
Итраконазол	АВБА Фармасьют-калс Лтд., Кипр		
Итраконазол	ООО «ПроМед», Россия, г. Аксай		Сэйнор Лабораториз Пвт. Лтд., Индия
Итраконазол	ООО «Атолл», Россия	ООО «Озон», г. Тольятти	
Итраконазол-АКОС	АО «Биоком», Россия, г. Ставрополь		
Ирунин®	АО «ВЕРОФАРМ», Россия, г. Белгород		Ли Фарма Лимитед: Индия
Итраконазол-Эдвансд	ООО «Эдвансд Фарма», Россия, г. Белгород		Титан Лабораториз Пвт.Лтд, Индия
Итразол®	АО «ВЕРТЕКС», Россия, Санкт-Петербург		Нош Лабз Пвт. Лтд.
Румикоз®	АО «Валента Фарм», Россия, г.Щёлково		Сэйнор Лабораториз Пвт. Лтд., Индия
Орунгамин®	ООО «Озон», Россия, г. Жигулевск		
Итраконазол	ООО «МК Девелопмент», Россия	АО «АВБА РУС», г. Киров	Мурли Кришна Фарма Приват Лимитед, Индия
Итраконазол	Русан Фарма Лтд, Индия		
Текназол®	Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш., Турция	Нобел Илач Санайи, Турция; АО «Нобел Алматинская Фарм Фабрика», Казахстан	Нош Лабз Пвт. Лтд., Индия
Кандитрал®	Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед, Индия		
Орунит	АО «ФП Оболенское», Россия		Лабораториос Ликонса С.А., Испания

Лидером производства фармацевтических субстанций для изготовления противогрибковых ЛП данной группы является Индия (54,8%); предприятия Китая производят 14,3% субстанций; Россия – 19,0%; Европейский союз – 11,9%. В России Амфотерицин В производит ОАО «Синтез», позаконазол – ООО «БратскХимСинтез», и ряд предприятий производит субстанцию вориконазола: ООО «БИОН», ООО «БратскХимСинтез», ООО «АМЕДАРТ», ЗАО «БИОКАД».

Таблица 4. Ассортимент лекарственных противогрибковых препаратов, применяемых для лечения мукормикоза (по данным ГРЛС)

Торговые наименования	Держатель (владелец) РУ	Производитель готовой ЛФ	Лекарственная форма
МНН Амфотерицин В [липосомальный]			
Амфотерицин В липосомальный	ООО «Джодас Экспоим», Россия	Джодас Экспоим Pvt.Лтд, Индия	лиофилизат для пригот. концентрата для пригот. дисперсии для инфузий, 50 мг
АмБизом®	Гилеад Сайенсиз Интерн. Лтд., Великобритания	Гилеад Сайенсиз Инк., США	
МНН Амфотерицин В			
Амфотерицин В	ОАО «Синтез», Россия, г. Курган		лиофилизат для пригот. раствора для инфузий, 50 мг

Продолжение таблицы 4

Амфолип [липидный комплекс]	Бхарат Сирамс энд Ваксинс Лимитед, Индия		концентрат для пригот. раствора для инфузий, 5 мг/мл
МНН Изавуконазол			
Креземба®	Пфайзер Инк, США	СвиссКо Сервисез АГ, Швейцария	капсулы 100 мг
		Бакстер Фармасьютикал Солюшнз ЛЛС, США	лиофилизат для пригот. концентрата для пригот. раствора для инфузий, 200 мг
МНН Позаконазол			
Позаконазол Кроно	ООО «Кронофарм», Россия, г. Щёлково		суспензия для приема внутрь, 40 мг/мл
Релиназол	АО «Фармасинтез», Россия, г. Иркутск		
Позаконазол	ООО «Атолл», Россия	ООО «Озон», г. Тольятти, г. Жигулевск	
МНН Вориконазол			
Ворилиоф	К.О.Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния		лиофилизат для пригот. концентрата для пригот. раствора для инфузий, 200 мг
Вифенд®	Пфайзер Инк, США	Пфайзер Италия С.р.Л., Италия	таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 200 мг
Вифенд®		Фармация и Апджон Компани ЭлЭлСи, США	лиофилизат для пригот. раствора для инфузий, 200 мг
Вифенд®		Фарева Амбуаз, Франция	лиофилизат для пригот. раствора для инфузий, 40 мг/мл
Вифенд®		Фарева Амбуаз, Франция	порошок для пригот. суспензии для приема внутрь, 40 мг/мл
Вориконазол	ООО «АльТро», Россия	АО «Брынцалов-А», г. Электрогорск	лиофилизат для пригот. раствора для инфузий, 200 мг
Вориконазол Кроно	ООО «Кронофарм», Россия	ЗАО «Канонфарма продакшн»	порошок для пригот. суспензии для приема внутрь
Вориконазол Канон	ЗАО «Канонфарма продакшн», г. Щёлково		таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 200 мг
Вориконазол	ООО «Атолл»	ООО «Озон», г. Жигулевск	
Бифлурин	АО «Фармасинтез», г. Иркутск		
Виканд®	АО «ФП «Оболenskое»		
ВОРИКОЗ	Хайгландс Лабораториз Пвт. Лтд, Индия		
ВОРИКОНАЗОЛ	РУП «Белмедпрепараты», РБ		
Сальвонзол	ПАО «Красфарма», г. Красноярск		
Вориконазол- АМЕДАРТ	ООО «АМЕДАРТ», г. Москва		лиофилизат для пригот. концентрата для пригот. раствора для инфузий, 200 мг
Бифлурин	АО «Фармасинтез», г. Иркутск		
Вориконазол ПСК	ООО «ПСК Фарма», г. Дубна		
Вориконазол-Рус	ООО «Манас Мед», Россия	Рус-Мед Экспортс Прайвит Лимитед, Индия	
Вориконазол Дж	ООО «Джодас Экспоим», Россия	Джодас Экспоим Пвт.Лтд, Индия	
Вориконазол	ООО «РИФ», Россия	ООО «Озон Фарм»,	
Вориконазол	РУП «Белмедпрепараты», РБ		
Ворингин	ООО «Б-ФАРМ», Калужская обл.; ФКП «Курская биофабрика»		
Вориконазол Канон	ЗАО «Канонфарма продакшн»	ЗАО «ВИФИТЕХ», Оболensk,	
Вориконазол	ЗАО «БИОКАД»	ОАО «Фармстан-дарт УфаВИТА»	

Таким образом, недостаточная номенклатура противогрибковых препаратов, малый ассортимент лекарственных форм, отсутствие готовых ЛП при лечении некоторых нозологий, например, у офтальмологических больных, приводит к необходимости изготовления нужных лекарственных форм в условиях производственных аптек *ex tempore*.

Заключение

Инвазивные микозы, в частности, мукормикоз – тяжелая, угрожающая жизни инфекция, важной задачей является повышение информированности врачей о способах диагностики и схемах лечения.

Мероприятия, способствующие своевременно контролировать развитие инвазивных микозов:

- рациональное использование существующих в медицинской практике антимикотических ЛП;
- мониторинг спектра возбудителей и их чувствительности к противогрибковым препаратам;
- руководство исследованиями, разработками и действиями в области общественного здравоохранения;
- обеспечение доступности, эффективности и качества противогрибковых ЛС для разных групп населения.

Отсутствие средств и возможности для диагностики микозов в некоторых случаях, недостаток противогрибковых ЛС для борьбы с инвазивными грибковыми заболеваниями, требует активизировать инновационные научные исследования и разработки. Необходимо улучшение лабораторного потенциала и эпидемиологического надзора; увеличение инвестиций в исследования и разработку препаратов и средств диагностики; также нужны социальные мероприятия в области общественного здравоохранения.

Список литературы

1. Список ВОЗ приоритетных возбудителей заболеваний для НИОКР в области создания новых антибиотиков: пресс-релиз. Женева, 2017. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (Дата обращения: 13.07.2025).
2. Kubin C. J., McConville T. H., Donald D., Zucker J., May M., Nelson B., Istorico E., Bartram L., Small-Saunders J., Sobieszczyk M. E., Gomez-Simmonds A., Uhlemann A.-C. Characterization of bacterial and fungal infections in hospitalized patients with COVID-19 and factors associated with healthcare-associated infections // Open forum infectious diseases. 2021. 8 (6). ofab201. DOI: 10.1093/ofid/ofab201
3. Аймолдина А. А., Батпенова Г. Р., Алгазина Т. О., Киян В. С., Перцух Ю. С., Амантаев Д. М. Современное состояние устойчивости дерматофитов

- к антимикотическим препаратам // Наука и здравоохранение. 2024. 26 (6). 173–183. DOI: 10.34689/SH.2024.26.6.020
4. Garcia-Rubio R., Monteiro M., Mellado E. Azole antifungal drugs: mode of action and resistance: reference module in life sciences. Oxford: Elsevier, 2018. 427–437. DOI: 10.1016/B978-0-12-809633-8.20731-0
5. Акимкин В. Г., Тютельян А. В., Шулакова Н. И. Микологический айсберг: современные сдвиги в эпидемиологии микозов // Инфекционные болезни. 2022. 20 (1). 120–126. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-120-126
6. Хостелиди С. Н., Васильева Н. В. Обзор международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению инвазивных микозов, ассоциированных с редкими гиалогифомицетами // Проблемы медицинской микологии. 2025. 27 (2). 15–35. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-2-15-35
7. Zgadzay Y., Kolosova O., Stetsenko A., Wu C., Bruchlen D., Usachev K., Validov Sh., Jenner L., Rogachev A., Yusupov M., Sachs M. S., Guskov A., Yusupov M. E-site drug specificity of the human pathogen *Candida albicans* ribosome // Science advances. 2022. 8 (21). DOI: 10.1126/sciadv.abn1062
8. Stepanov A. A., Vasilchenko A. V., Vasilchenko A. S. Subinhibitory effects of 2,4-diacetylphloroglucinol on filamentous fungus *Aspergillus fumigatus* // Journal of applied microbiology. 2013. 134 (12). DOI: 10.1093/jambio/lxad294
9. Kuvarina A. E., Gavryushina I. A., Sykonnikov M. A., Efimenko T. A., Markelova N. N., Bilanenko E. N., Bondarenko S. A., Kokaeva L. Y., Timofeeva A. V., Serebryakova M. V., Barashkova A. S., Rogozhin E. A., Georgieva M. L., Sadykova V. S. Exploring peptaibol's profile, antifungal, and antitumor activity of Emericellipsin A of *Emericella* species from soda and saline soils // Molecules. 2022. 27 (5). 1726. DOI: 10.3390/molecules27051736
10. Proshina L. G., Okonenko T. I., Antropova G. A., Zheznyakovskaya L. F., Proshin A. V. Development of ointment with antimicrobial activity from plant materials and its study // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2020. 613. 012116. DOI: 10.1088/1755-1315/613/1/012116
11. Antifungal agents in clinical and preclinical development: overview and analysis. 2025: World Health Organization. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240105140> (Дата обращения: 13.07.2025).
12. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action 2022: World Health Organization. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241> (Дата обращения: 13.07.2025).
13. Prakash H., Chakrabarti A. Epidemiology of Mucormycosis in India // Microorganisms. 2021. 9 (3). 523. DOI: 10.3390/microorganisms9030523
14. Seidel D., Simon M., Sprute R., Lubnow M., Evert K., Speer C., Seeßle J., Khatamzas E., Merle U., Behrens C., Blau I. W., Enghard P., Haas C. S., Steinmann J., Kurzai O., Cornely O. A. Results from a national survey on COVID-19-associated mucormycosis in Germany: 13 patients from six tertiary hospitals // Mycoses. 2022. 65 (1). 103–109. DOI: 10.1111/myc.13379
15. Попова М. О., Рогачева Ю. А. Мукормикоз: современные возможности диагностики и лечения, существующие проблемы и новые тенденции в терапии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. 23 (3). 226–238. DOI: 10.36488/смас.2021.3.226-238
16. Абдуллозода Дж. А., Ходжамурадов Г. М., Шамсзода Х. А., Хамидов М. Г., Турсунов Р. А. Организация комплексного лечения риноцеребральной формы мукормикоза в постковидном периоде // Здравоохранение Таджикистана. 2023. 357 (2). 5–11. DOI: 10.52888/0514-2515-2023-357-2-5-11

17. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Дата обращения: 15.07.2025).
18. Инфекционные болезни: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2019. 1104 с.

References

1. World Health Organization. WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics: Press release. Geneva. 2017. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (Accessed: 13.07.2025). (In Russian).
2. Kubin C. J., McConville T. H., Donald D., Zucker J., May M., Nelson B., Istorico E., Bartram, L., Small-Saunders, J., Sobieszczyk, M. E., Gomez-Simmonds, A., Uhlemann, A.-C. // Characterization of bacterial and fungal infections in hospitalized patients with COVID-19 and factors associated with healthcare-associated infections // Open Forum Infectious Diseases. 2021. 8 (6). ofab201. DOI: 10.1093/ofid/ofab201
3. Aimoldina A. A., Batpenova G. R., Algazina T. O., Kiyan V. S., Pertsukh Yu. S., Amantaev D. M. The current state of dermatophyte resistance to antimycotic drugs // Science and Healthcare 2024. 26 (6). 173–183. DOI: 10.34689/SH.2024.26.6.020 (In Russian).
4. Garcia-Rubio R., Monteiro M., Mellado E. Azole antifungal drugs: mode of action and resistance: reference module in life sciences. Oxford: Elsevier, 2018. 427–437. DOI: 10.1016/B978-0-12-809633-8.20731-0
5. Akimkin V. G., Tutelyan A. V., Shulakova N. I. The mycological iceberg: Recent shifts in the epidemiology of mycoses // Infectious Diseases. 2022. 20 (1). 120–126. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-120-126 (In Russian).
6. Khostelidi S. N., Vasilieva N. V. A review of international clinical guidelines on the diagnosis and treatment of invasive mycoses associated with rare hyalohyphomycetes // Problems in Medical Mycology. 2025. 27 (2). 15–35. DOI: 10.24412/1999-6780-2025-2-15-35 (In Russian).
7. Zgadzay Y., Kolosova O., Stetsenko A., Wu C., Bruchlen D., Usachev K., Validov Sh., Jenner L., Rogachev A., Yusupov M., Sachs M. S., Guskov A., Yusupov M. E-site drug specificity of the human pathogen *Candida albicans* ribosome // Science Advances. 2022. 8 (21). DOI: 10.1126/sciadv.abn1062
8. Stepanov A. A., Vasilchenko A. V., Vasilchenko A. S. Subinhibitory effects of 2,4-diacetylphloroglucinol on filamentous fungus *Aspergillus fumigatus* // Journal of Applied Microbiology. 2013. 134 (12). DOI: 10.1093/jambio/lxad294
9. Kuvarina A. E., Gavryushina I. A., Sykonnikov M. A., Efimenko T. A., Markelova N. N., Bilanenko E. N., Bondarenko S. A., Kokaeva L. Y., Timofeeva A. V., Serebryakova M. V., Barashkova A. S., Rogozhin E. A., Georgieva M. L., Sadykova V. S. Exploring peptaibol's profile, antifungal, and antitumor activity of Emericellipsin A of *Emericella* species from soda and saline soils // Molecules. 2022. 27 (5). 1726. DOI: 10.3390/molecules27051736
10. Proshina L. G., Okonenko T. I., Antropova G. A., Zheznyakovskaya L. F., Proshin A. V. Development of ointment with antimicrobial activity from plant materials and its study // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, Vol. 613: The International Scientific and Practical Conference Biotechnology in the Agro-Industrial Complex and Sustainable Environmental Management, 22 October 2020, Veliky Novgorod, Russian Federation. Veliky Novgorod, 2020. DOI: 10.1088/1755-1315/613/1/012116

11. Antifungal agents in clinical and preclinical development: overview and analysis. 2025: World Health Organization. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240105140> (Accessed: 13.07.2025).
12. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action 2022: World Health Organization. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241> (Accessed: 13.07.2025).
13. Prakash H., Chakrabarti A. Epidemiology of Mucormycosis in India // Microorganisms. 2021. 9 (3). 523. DOI: 10.3390/microorganisms9030523
14. Seidel D., Simon M., Sprute R., Lubnow M., Evert K., Speer C., Seeßle J., Khatamzas E., Merle U., Behrens C., Blau I. W., Enghard P., Haas C. S., Steinmann J., Kurzai O., Cornely O. A. Results from a national survey on COVID-19-associated mucormycosis in Germany: 13 patients from six tertiary hospitals // Mycoses. 2022. 65 (1). 103–109. DOI: 10.1111/myc.13379
15. Popova M. O., Rogacheva Yu. A. Mucormycosis: modern diagnostics and treatment, existing problems and new trends in antifungal therapy // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2021. 23 (3). 226–238. DOI: 10.36488/cmac.2021.3.226-238 (In Russian).
16. Abdullozoda J. A., Khodzhamuradov G. M., Shamszoda Kh. A., Khamidov M. G., Tursunov R. A. Organization of comprehensive treatment of the rhinocerebral form of mucormycosis in the post-COVID period // Healthcare of Tajikistan. 2023. 357 (2). 5–11. DOI: 10.52888/0514-2515-2023-357-2-5-11 (In Russian).
17. State register of medicinal products. Retrieved from <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (Accessed: 15.07.2025). (In Russian).
18. Infectious diseases: National guideline. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 1104 p. (In Russian).

Информация об авторах

Антропова Галина Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-1317-7513, ime-farm@yandex.ru

Оконенко Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0000-0002-7431-3777, tat542@yandex.ru

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.98:578.834.1:616.831-002

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).631-641

Поступила в редакцию / Received 28.09.2025

ГРНТИ 76.29.50+34.25.17+76.29.51

Специальность ВАК 3.3.6.

Принята к публикации / Accepted 11.11.2025

Научная статья

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА ПРИ КОВИД-АССОЦИИРОВАННОМ ЛИМБИЧЕСКОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

Глущенко В. В., Иванов И. В.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация. В современной медицинской практике все больше данных о последствиях инфицирования вирусом SARS-CoV-2, в которых указывают на широкий спектр экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека. Авторами представлен клинический случай постковидного синдрома при ковид-ассоциированном лимбическом энцефалите, при котором диагностика заболевания из группы аутоиммунных энцефалитов постинфекционной этиологии потребовала более детального ретроспективного анализа неспецифических клинико-динамических данных в сочетании с сопоставлением результатов инструментальных методов исследования. Анализ клинического случая указывает на необходимость длительного наблюдения за пациентом в случае лимбического энцефалита (не менее трех лет с контролем показателей электроэнцефалограммы), с корректным ретроперспективным лечением. Также необходимо делать акцент при сборе анамнеза у пациентов с последствиями SARS-CoV-2 о факте перенесенного лимбического энцефалита, когда пациент обращается с набором неспецифических жалоб, связанных с поражением лимбических структур, стойко снижающих качество жизни. Осуществляя изучение причинно-следственной связи, мы можем сделать заключение о формировании структурного следа в функциональной системе иммунитета, которая была задействована в адаптации к конкретному стрессовому фактору окружающей среды – возбудителю SARS-CoV-2, что в дальнейшем и привело к патологическим изменениям и в других системах, тем самым вызвало нарушение регуляции процессов жизнедеятельности. Обоснован поэтапный подбор психофармакотерапии по патофизиологическим механизмам формирования дисрегуляторных нарушений. Представлен путь подбора оптимальной терапии с учетом социального статуса пациента, обоснованы реабилитационные мероприятия и прослежен катамнез в течении трех лет.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, лимбический энцефалит, электроэнцефалография, психометрическая диагностика, фармакотерапия

Для цитирования: Глущенко В. В., Иванов И. В. Клинический случай постковидного синдрома при ковид-ассоциированном лимбическом энцефалите // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 631–641. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).631-641

A CLINICAL CASE OF POST-COVID SYNDROME IN COVID-ASSOCIATED LIMBIC ENCEPHALITIS

Glushchenko V. V., Ivanov I. V.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. In contemporary medical practice, an increasing body of evidence highlights the consequences of infection with SARS-CoV-2, pointing to a wide range of extrapulmonary clinical and laboratory abnormalities, some of which are characteristic of autoimmune and autoinflammatory diseases. This article presents a clinical case of post-COVID syndrome in COVID-associated limbic encephalitis, in which the diagnosis of a post-infectious autoimmune encephalitis required a more detailed retrospective analysis of nonspecific clinical and dynamic data combined with a comparison of instrumental study results. Analysis of the presented clinical case indicates the need for long-term follow-up of patients with limbic encephalitis (for at least three years with electroencephalographic monitoring), along with appropriately adjusted retrospective therapy. Particular emphasis should also be placed, during medical history taking in patients with sequelae of SARS-CoV-2 infection, on identifying a history of limbic encephalitis when patients consult various medical specialists, especially when presenting with a set of nonspecific complaints associated with limbic system involvement that persistently reduce quality of life. By examining the cause-and-effect relationship, it can be concluded that a structural trace is formed within the functional immune system that was involved in adaptation to a specific environmental stressor – the SARS-CoV-2 pathogen – which subsequently led to pathological changes in other systems and, consequently, to dysregulation of vital processes. A stepwise selection of psychopharmacotherapy based on the pathophysiological mechanisms underlying the development of dysregulatory disorders is substantiated. The article presents the process of selecting optimal therapy taking into account the patient's social status, justifies rehabilitation measures, and traces the clinical follow-up over a three-year period.

Keywords: *SARS-CoV-2, limbic encephalitis, electroencephalography, psychometric assessment, pharmacotherapy*

For citation: Glushchenko V. V., Ivanov I. V. A clinical case of post-covid syndrome in covid-associated limbic encephalitis // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 631–641. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).631-641

Введение

Возбудитель коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 отнесен к группе высокопатогенных вирусов, что только подчеркивает опасность быстрого распространения вируса в популяции людей. Во время пандемии ученые всего мира проводили большое количество исследований, посвященных взаимодействию указанного возбудителя на разных уровнях организации организма человека. Однако большое количество полученных данных не полностью сформировало представление об особенностях патогенеза клинического течения коронавирусной инфекции. На данный момент в практической медицине остается актуальным изучение возникновения иммуноопосредованных воспалительных заболеваний центральной нервной системы как во время острой фазы, так и после разрешения заболевания SARS-CoV-2. Рациональный подбор психотерапии с учетом патофизиологических механизмов формирования дисрегуляторных нарушений основывается на персонифицированном поэтапном выборе медикаментозной коррекции.

Цели и задачи исследования – рассмотрение индивидуального клинического случая постковидного синдрома при ковид-ассоциированном лимбическом энцефалите с несвойственным течением или отдаленным проявлением последствий при указанном заболевании. Цели достигались путем решения следующих задач: дополнить сведения об указанной выше инфекции и быть готовыми столкнуться с уже ожидаемыми осложнениями; разработать тактику действия, что поможет качественно проводить дополнительную диагностику и вовремя назвать лечение; сформулировать подходы к подбору оптимальной терапевтической тактики с использованием психотропной терапии.

Методы исследования

Клинико-динамический анализ реабилитационного этапа с клинико-фармакологической направленностью мероприятий. Диагностический этап с использованием компьютерного комплекса Электроэнцефалографического нейрокартографа «МБН 20». Изготовитель ООО «Научно-медицинская Фирма МБН» г. Москва, имеющая регистрационное удостоверение N ФСР 2007\00385 от 08.07.2009. Программное обеспечение «ЭЭГ-нейрокартографа» предназначено для наблюдения на экране дисплея, записи в буфер и сохранения в файлах 24 каналов ЭЭГ и одного ЭКГ канала с одновременной записью параметров, а также спектрального анализа ЭЭГ, топографического отображения результатов в виде гистограмм и цветных карт. Электроэнцефалография как метод параклинического исследования, весьма информативный, заключающий в себе широкий диапазон диагностических и прогностических возможностей для обследуемого. Использовалась батарея экспериментально-психологических методик: корректурная проба, позволяющая оценить работоспособность и продуктивность когнитивной деятельности; тест на запоминание 10 слов по А. Р. Лурия, отражающий характеристики памяти на этапе запоминания, объема памяти и воспроизведения информации; психодиагностический опросник, разработанный А. Е. Личко, как дающий информацию о характерологических особенностях личности.

Результаты

Клинико-динамическим методом нами проанализированы последствия перенесенного ковид-ассоциированного лимбического энцефалита у пациента 17 лет, обратившегося к неврологу с жалобами на прогрессирование раздражительности, нарушение сна. На этапе первых жалоб в лечении использовался тиоридазин. Следует отметить, что антипсихотики действуют по принципу антагонизма к дофамину, но высокоактивные антипсихотики вызывают более выраженные экстрапирамидные симптомы, чем низкоактивные препараты (тиоридазин), чем и был вызван выбор препарата. Однако низкоактивные препараты вызывают более выраженные седативные и антихолинергические побочные эффекты и могут

вызывать значительное удлинение интервала QT на электрокардиограмме, что может спровоцировать желудочковую аритмию. При сохранении жалоб в течение 6 месяцев под контролем электрокардиографии с тенденцией к удлинению интервала QT на электрокардиограмме препарат был заменен на антипсихотик второго поколения, преимущественно обладающий седацией: кветиапин, имеющий хорошо известные антихолинергические эффекты, но и неблагоприятные метаболические эффекты, включая увеличение веса, гипергликемию и дислипидемию. Пациенту было рекомендовано проводить регулярный мониторинг метаболизма, включающий регулярное измерение веса, гликемического статуса и липидов. Через 6 месяцев пациент перестал принимать терапию, мотивируя отсутствием улучшения на фоне проводимой нейролептической терапии, причиной обращения называл отсутствие улучшения на фоне проводимой нейролептической терапии. Пациента, студента колледжа, беспокоили периоды «безволия», «потери ощущения своего тела», отсутствие эмоций, нарушение внимания, бодрствование ночью и сонливость днем, ночные кошмары. В психопатологическом статусе присутствовала астенизация, эмоциональная тусклость, трудности понимания и использования речи с затруднением в формулировании своих ощущений. На вопросы отвечал по существу с излишней обстоятельностью. В беседе многоречив, предъявлял многочисленные жалобы. Сообщая анамнестические данные, события датировал выборочно. Суждения эгоцентричны. В школе обучался по обычной программе. Окончил 9 классов, в дальнейшем поступил в техникум, однако спустя полтора года взял академический отпуск, поскольку с учебой не справлялся вследствие ухудшения состояния после перенесенной коронавирусной инфекции: «серьезные апатические и астенические состояния...». Впоследствии перевелся в другой техникум с обучением по профессии «монтажник радио-электроаппаратуры». Подрабатывал разнорабочим. Увлечения, интересы не озвучивал. При беседе был двигательно беспокоен – теребил пальцы, менял позу. Фон настроения с тревожным оттенком. Эмоции поверхностны, однообразны. Беспокойство сопровождалось многоречивостью в описании разнообразных сенестопатических ощущений, в том числе нарушение вкуса при приеме пищи. Мышление вязкое с трудностями переключения, обстоятельное. Внимание достаточное, интеллектуально-мнестически сохранен. В поведении элементы инертности и импульсивности. Проведено экспериментально-психологическое исследование для получения сведений о познавательной сфере и эмоционально-личностных особенностях испытуемого. В процессе проведения обследования отмечалась утомляемость без снижения продуктивности. Выявлено незначительное колебание внимания по типу истощения. Процесс запоминания не нарушен, но при воспроизведении диагностированы персеверации. Динамика мышления характеризовалась инертностью, вязкостью, торпидностью, ригидностью. По заключению психолога: в познавательной сфере обнаружены легкие нарушения, характерные для «органического» патопсихологического симптомокомплекса.

Данные электроэнцефалографического исследования выявили неспецифические изменения по типу сглаженности зональной организации основных ритмов, их замедление при гипервентиляции и нечеткий фокус пароксизмальной активности в медиобазальных отделах височных областей без четкой латерализации, представленный ирритативными формами. Данные компьютерной томографии исключили объемное образование в структурах головного мозга. Состояние было расценено как постинфекционное непсихотическое расстройство эпилептического спектра в рамках постковидного синдрома, ассоциированного с перенесенным лимбическим энцефалитом. Клинико-динамическое наблюдение позволило оптимально подобрать терапию из спектра психотропных препаратов под контролем электроэнцефалографического исследования. Оптимальным оказалось применение нормотимоков, среди которых на фоне приема ламотриджина 0,150 в сутки в течении 12 месяцев стабилизировалось эмоциональное состояние и сон, но изменения вкусовых ощущений сохранились. Ламотриджин, как препарат широкого спектра действия, с хорошей переносимостью и эффектом седации. В динамике при адекватном подборе терапии отмечено редуцирование ряда патологических нарушений среди параметров электроэнцефалографии, а именно пароксизмальной активности. Итак, о полноценности ремиссии можно судить только при сочетании клинических данных с отсутствием активности процесса на ЭЭГ. Через год приема тимостабилизирующей терапии пациент самостоятельно прекратил прием препарата и через 3 недели возобновились аффективные расстройства, при которых раздражительность сопровождалась полемкой вещей; во время приступа тревоги нарушалась плавность речи до "выраженного заикания", появились кратковременные эпизоды атонического типа в ночное время. При возобновлении приема ламотриджина 0,150 в сутки отмечена положительная клиническая динамика с купированием атонических ночных и аффективных пароксизмов. Среди тимостабилизаторов препаратом выбора может быть леветирацетам, имеющий уникальный механизм действия при котором нет связывания активного вещества с белками-переносчиками, но при этом его эффективность сохраняется дольше чем у других препаратов данной группы через 12 месяцев показатель удержания составляет 49%). Кроме того, леветирацетам обладает широким спектром терапевтической активности, оказывает позитивное влияние на познавательные функции за счет улучшения внимания, что позволит продолжать качественное обучение студенту.

Обсуждение

Известно, что при лимбическом энцефалите воспалительный процесс в области гиппокампа протекает наиболее интенсивно по сравнению с другими областями головного мозга в связи с тем, что в этой части мозга идет активнее по сравнению

с другими областями головного мозга обмен веществ, что способствует высокой восприимчивости к патологическим процессам [1, 2]. В развитии воспалительного процесса в лимбической системе лежит аутоиммунный процесс на фоне: 1) опухолевого процесса, 2) инфекционного заболевания, 3) системной болезни соединительной ткани [1], 4) иногда причину идентифицировать не удается [3]. Аутоантитела синтезируются к внутри- и/или внеклеточным структурам нервной системы, которые становятся антигенами для иммунной системы [4]. Стоит отметить, что возраст и пол не имеют существенного значения в развитии лимбического энцефалита [1].

Общими для аутоиммунных энцефалитов, включая лимбический энцефалит, являются три симптомокомплекса с острым или подострым развитием: мнестико-интеллектуальные нарушения, психические расстройства, а также изменение уровня бодрствования. Нарушения кратковременной памяти сочетается с такими психиатрическими симптомами, как изменение личности, депрессия, тревога, галлюцинации, спутанность сознания и развитие судорог. Указанные проявления заболевания положены в основу дифференциальных диагностических критериев, однако диагностика может вызывать затруднение по причине схожести клинических симптомов у ряда других психических расстройств, таких как: генерализованного тревожного расстройства или шизофрении [5, 6]. Стоит отметить, что начало заболевания приблизительно у 60% пациентов характеризуется различными психическими нарушениями с не всегда яркой неврологической симптоматикой [7]. Однако первостепенное значение имеет клиническая картина заболевания. Важным критерием является негативный инфектологический, чаще вирусологический анамнез. Не маловажным являются данные нейровизуализации, указывающие на воспалительный аутоиммунный процесс типичной локализации, стандартного исследования цереброспинальной жидкости. Во всех случаях предполагаемого лимбического энцефалита необходимо проводить поиск онкологического заболевания. Отдельно стоит отметить поиск аутоантител в сыворотке крови, ликворе к внутри- и/или внеклеточным структурам нервной системы [8]. В условиях распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в практической медицине есть данные о возникновении иммуноопосредованных воспалительных заболеваний центральной нервной системы как во время острой фазы, так и после разрешения заболевания COVID-19 [9]. Стоит понимать, что совокупность изменений, происходящих в организме под действием вируса SARS-CoV-2 настолько многообразна, что многие аспекты иммунопатогенеза заболевания и патоморфологии коронавирусной инфекции требуют продолжение изучения. Тяжелое повреждение организма на разных уровнях возникает как результат не только из-за жизнедеятельности вируса, но и адаптивного эффекта стрессорной реакции самого организма. Ведь сам стресс – универсальный и в том же момент индивидуальный, однотипный ответ организма на раздражитель со стороны факторов окружающей среды. И конечно же одним из важных факторов реакции организма на возбудителя

коронавирусной инфекции является изменение активности иммунной системы [10, 11]. Клинические проявления заболевания в организме носят в себе результат декомпенсации функциональных систем индивидуума под действием стрессора, при условии, что подтверждена причинно-следственная связь осложнений и перенесенного заболевания, а также обозначены механизмы реализации такой связи. Конечно, стоит отметить, что тяжесть последствий указанного заболевания как стрессора проявится в разной степени или вообще будет отсутствовать ввиду повышения активности лимитирующих фактор организма на разных уровнях организации организма, позволяющих при сильном стрессорном повреждении адаптироваться к стрессу и повысить защиту организма. В то же время различные по интенсивности и длительности у каждого индивида воздействия стрессора может проявиться трансформацией адаптационных механизмов в звено патогенеза осложнений [12]. Особенностью проанализированного случая следует отметить, что исход ковид-ассоциированного лимбического энцефалита может быть обусловлен не только патфизиологическими изменениями, но и эмоциональным настроением. Так, ряд исследований, указывающих на тесную взаимосвязь хронического повышения уровня цитокинов и негативных эмоций, а научные труды Дженнифер Стеллар из университета Торонто были направлены на то, чтобы установить, работает ли эта связь в обратном направлении, т. е. какое влияние на цитокиновую систему оказывают эмоции. Команда Стеллар пришла к выводу, что, по-видимому, снижение уровня цитокина, а именно интерлейкина-6, маркирующего воспаления коррелирует с эмоциональными нарушениями. Хотя, большая часть данных, подтверждающих такие теории, основана на показаниях самих испытуемых, биологически они также подтверждаются [9]. В плане лечения известно, что только у третьей части пациентов при приеме антипсихотических препаратов наблюдается полная ремиссия симптомов деструктивного поведения, также у трети пациентов отмечается частичная ремиссия и у одной трети минимальный ответ. В проанализированном случае было уместно обсудить пробный прием нейролептиков на начальном этапе, одновременно поднимая практические аспекты назначения, включая регулярный мониторинг общего анализа крови, важность соблюдения лечения и потенциальные побочные эффекты. Риск миокардита (<1%) и снижение порога судорожной готовности следует обсудить вместе с вероятностью увеличения веса, гиперсаливации и седации. Экстрапирамидные симптомы включали дистонию (непрерывные спазмы и мышечные сокращения), акатизию (двигательное беспокойство), паркинсонизм (характерные симптомы, такие как ригидность), брадикинезию (замедленность движений), позднюю дискинезию (нерегулярные, судорожные движения). Эти особенности различаются по времени проявления: дистонические реакции обычно возникают в течение нескольких часов после начала приема антипсихотиков, паркинсонизм – в течение нескольких дней или недель, острая акатизия – в течение нескольких часов или недель, а поздняя дискинезия – обычно только после многих

месяцев или лет лечения. При паркинсонизме брадикинезию можно легко принять либо за депрессию, либо за негативные симптомы шизофрении. Физикальное обследование должно помочь в его выявлении, поскольку при паркинсонизме оно часто сопровождается ригидностью [5]. У пациента, по-видимому, поздняя дискинезия, вызванная сверхчувствительностью дофаминовых рецепторов nigrostriарного пути. Поэтому было необходимо отменить любой назначенный антихолинергический препарат, снизить дозу антипсихотического препарата (который может временно ухудшить дискинезию) и рассмотреть возможность замены его менее «сильнодействующим» препаратом. В этом случае такой нормотимик как ламотриджин или леветинол являются наиболее подходящими препаратами. Что касается резистентности к лечению, если, как в проанализированном случае, кветиапин не явился предпочтительным вариантом, в клинической практике часто используются комбинации антипсихотических препаратов с препаратами другой фармакологической группы для расширения аффинности связывания рецепторов. Однако следует отметить, что доказательная база этого подхода ограничена. На этом этапе было целесообразно пересмотреть диагноз, исключить любое сопутствующее злоупотребление психоактивными веществами и оценить любые текущие стрессоры. Конечно, антипсихотик второго поколения обладает множеством дополнительных свойств, но и побочных эффектов, что может объяснить его действие при блокаде гистаминергических, холинергических и альфа-адренергических рецепторов. В последние годы наблюдается движение за официальное признание антипсихотических средств в качестве потенциальных стабилизаторов настроения из-за доказательств того, что кветиапин и арипипразол эффективны при лечении мании, но также могут улучшить биполярную депрессию, также как и ламотриджин, который обычно используется при биполярной депрессии [7]. Эта практика является продолжением эмпирического использования антипсихотических средств за пределами острой фазы в низких дозах у пациентов.

Заключение

Итак, анализ представленного клинического случая указывает на необходимость длительного наблюдения за пациентом в случае лимбического энцефалита (не менее 3-х лет с контролем показателей электроэнцефалограммы), с корректным ретроперспективным лечением. Также необходимо делать акцент при сборе анамнеза у пациентов с последствиями COVID-19 о факте перенесенного лимбического энцефалита, когда пациент обращается к различным специалистам медицинской сферы, особенно с набором жалоб, связанных с поражением лимбических структур, стойко снижающих качество жизни. Осуществляя изучение причинно-следственной связи, мы можем сделать заключение о формировании структурного следа в функциональной системе иммунитета, которая была задействована в адаптации к конкретному

стрессовому фактору окружающей среды – возбудителю COVID-19, что в дальнейшем привело к патологическим изменениям в других системах и тем самым вызвало нарушение регуляции процессов жизнедеятельности.

Таким образом, лимбический энцефалит, который когда-то считался чрезвычайно редким заболеванием и почти всегда связанным с онкологическим процессом, следует дополнить клинико-иммунологическим вариантом, не всегда связанным с паранеопластическим синдромом, который поддается лечению. Поэтому изменением к подходу диагностики и лечения лимбического энцефалита в значительной степени должен стать анализ причины возникновения аутоиммунного процесса, часто связанного с перенесенной вирусной инфекцией, где не последнюю роль в наше время играет вирус SARS-CoV-2. Очевидным остается факт, что чем раньше будет диагностирован лимбический энцефалит и начато лечение с обязательным контролем показателей электроэнцефалограммы, тем лучше результат. Рациональный подбор психофармакотерапии должен учитывать патофизиологические механизмы формирования дисрегуляторных нарушений и основываться на персонифицированном поэтапном выборе медикаментозной коррекции.

Список литературы

1. Шнайдер Н. А., Панина Ю. С., Дмитренко Д. В., Крыжановская С. В., Молгачев А. А. Параинфекционный лимбический энцефалит, ассоциированный с вирусами семейства *Herpes viridae* // Проблемы женского здоровья. 2014. 9 (1). 58–69.
2. Торопина Г. Г., Яхно Н. Н., Воскресенская О. Н., Глозман Ж. М., Полонская Н. Н., Успенская И. А. Лимбический энцефалит. Обзор литературы и клинические наблюдения // Неврологический журнал. 2013. 18 (3). 11–21.
3. Сарапулова А. А., Айвазян С. О., Осипова К. В. Аутоиммунные энцефалопатии. Описание двух клинических случаев // Quantum Satis. 2017. 1 (2). 72–83.
4. Рамазанов Г. Р., Шевченко Е. В., Бардина Е. М., Коригова Х. В., Ковалева Э. А., Ахматханова Л. Х. Б., Алиев И. С., Синкин М. В. Аутоиммунный энцефалит. Анализ серии случаев // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2023. 12 (4). 683–689. DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-4-683-689
5. Волкова Л. И., Ситникова А. Д., Галунова А. Б. Аутоиммунный лимбический энцефалит (клиническое наблюдение) // Уральский медицинский журнал. 2018. 11 (166). 19–22. DOI: 10.25694/URMJ.2018.11.14
6. Ханнанова А. Н., Набиев Ш. Р., Фоминых В. В., Голяховская А. Я., Брылев Л. В. Аутоиммунный энцефалит в практике психиатра (клинический случай) // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022. 122 (1-2). 49–54. DOI: 10.17116/jnevro202212201249
7. Ульянова О. В., Ермоленко Н. А., Дудина А. А., Белинская В. В., Дутова Т. И., Куликов А. В., Головина Н. П., Кулешова Е. О., Кусливая А. В. Аутоиммунный анти-NMDA-рецепторный энцефалит на фоне COVID-19: клинический случай // Клиническая практика. 2023. 14 (2). 112–119. DOI: 10.17816/clinpract225851
8. Чеканова Е. О., Шабалина А. А., Захарова М. Н. Клинические характеристики и краткосрочные исходы аутоиммунного энцефалита у взрослых // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2023. 123 (7-2). 103–115. DOI: 10.17116/jnevro2023123072103

9. Зайцева Н. С. Роль факторов врожденного иммунитета в формировании адаптационных реакций при стрессе // Иммунология. 2021. 42 (3). 270–276. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-270-276
10. Симбирцев А. С. Иммунопатогенез и перспективы иммунотерапии коронавирусной инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. 12 (4). 7–22. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-4-7-22
11. Харужева С. С., Гуляева И. Л. Аутоиммунные заболевания, ассоциированные с COVID-19 // European journal of natural history. 2023. 3. 58–62.
12. Гаджимагомедова Ж. А. Дифференциальная диагностика лимбического энцефалита в практике невролога // Неврология: взгляд молодых: материалы круглого стола, посвященного 95-летию со дня рождения профессора Р. У. Умаханова, Махачкала, 14 февраля 2020 г. Махачкала: ПБОЮЛ «Зулумханова», 2020. 31–37.

References

1. Schneider N. A., Panina Y. S., Dmitrenko D. V., Kryzhanovskaya S. V., Molgachev A. A. Parainfectious limbic encephalitis associated with viruses of the Herpes viridae family // Problems of women's health. 2014. 9 (1). 58–69 (In Russian).
2. Toropina G. G., Yakhno N. N., Voskresenskaya O. N., Glozman J. M., Polonskaya N. N., Uspenskaya I. A. Limbic encephalitis. Literature review and clinical observations // Neurological journal. 2013. 18 (3). 11–21 (In Russian).
3. Sarapulova A. A., Ayvazyan S. O., Osipova K. V. Autoimmune encephalopathies. Description of two clinical cases // Quantum Satis. 2017. 1 (2). 72–83. (In Russian).
4. Ramazanov G. R., Shevchenko E. V., Bardina E. M., Korigova Kh. V., Kovaleva E. A., Akhmatkhanova L. Kh., Aliev I. S., Sinkin M. V. Autoimmune encephalitis. Analysis of a series of cases // Russian Sklifosovsky journal "Emergency Medical Care". 2023. 12 (4). 683–689. DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-4-683-689 (In Russian).
5. Volkova L. I., Sitnikova A. D., Galunova A. B. Autoimmune limbic encephalitis (clinical observation) // Ural medical journal. 2018. 11 (166). 19–22. DOI: 10.25694/URMJ.2018.11.14 (In Russian).
6. Khannanova A. N., Nabiev S. R., Fominykh V. V., Golyakhovskaya A. Ya., Brylev L. V. Autoimmune encephalitis in the practice of a psychiatrist (clinical case) // S. S. Korsakov journal of neurology and psychiatry. 2022. 122 (1-2). 49–54. DOI: 10.17116/jnevro202212201249 (In Russian).
7. Ulyanova O. V., Ermolenko N. A., Dudina A. A., Belinskaya V. V., Dutova T. I., Kulikov A. V., Golovina N. P., Kuleshova E. O., Kusliva A. V. Autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis on the background of COVID–19: a clinical case // Clinical practice. 2023. 14 (2). 112–119. DOI: 10.17816/clinpract225851 (In Russian).
8. Chekanova E. O., Shabalina A. A., Zakharova M. N. Clinical characteristics and short-term outcomes of autoimmune encephalitis in adults // S. S. Korsakov journal of neurology and psychiatry. 2023. 123 (7-2). 103–115. DOI: 10.17116/jnevro2023123072103 (In Russian).
9. Zaitseva N. S. The role of factors of innate immunity in the formation of adaptive reactions under stress // Immunology. 2021. 42 (3). 270–276. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-270-276 (In Russian).
10. Simbirtsev A. S. Immunopathogenesis and prospects of immunotherapy of coronavirus infection // HIV infection and immunosuppression. 2020. 12 (4). 7–22. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-4-7-22 (In Russian).

11. Kharuzheva S. S. Autoimmune diseases associated with COVID–19 // European journal of natural history. 2023. 3. 58–62 (In Russian).
12. Gadzhimagomedova Zh. A. Differential diagnosis of limbic encephalitis in neurological practice // Neurology: view of the young: materials of the round table dedicated to the 95th anniversary of prof. R. U. Umakhanov, Makhachkala, February 14, 2020. Makhachkala: PBOYUL “Zulumkhanova” Publ., 2020. 31–37. (In Russian).

Информация об авторах

Глуценко Вита Валентиновна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0006-2035-4721, vitaglu@mail.ru

Иванов Илья Витальевич – ординатор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0004-9450-4206, ivanovilya_9322@mail.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 618.3:575.1

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).642-658

Поступила в редакцию / Received 06.09.2025

ГРНТИ 76.29.48+34.23.29

Специальность ВАК 3.3.8.

Принята к публикации / Accepted 23.11.2025

Научная статья

ЭПИСТАЗ ГЕНОВ ГЕМОСТАЗА И ФОЛАТНОГО ЦИКЛА ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА И РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Белоцерковцева Л. Д.^{1, 2}, Коваленко Л. В.¹, Мордовина И. И.¹,
Синюкова Т. А.¹, Кудринских И. А.^{1, 2}

¹ Сургутский государственный университет (Сургут, Россия)

² Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия)

Аннотация. Цель исследования – изучить частоту встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла и их межгенные взаимодействия у пациенток с диагностированной антенатально задержкой роста у плода с и без клиники преэклампсии. В исследование включено 255 историй родов. Первая группа – контрольная – 70 случаев нормальных родов у условно здоровых беременных. Вторая группа – 90 случаев родов с задержкой роста плода без клиники преэклампсии. Третья группа – 95 случаев родов с диагностированной ранней преэклампсией и задержкой роста плода в сроке гестации 20–34 недели. У пациенток всех групп определяли генетические полиморфизмы, ассоциированные с системой гемостаза и метаболизма фолатов, методом ПЦР в режиме реального времени. Для анализа эпистаза применялся метод Generalized Multifactor Dimensionality Reduction v. 0.7. Построены прогностические модели различной сложности. Для группы с задержкой роста плода без клиники преэклампсии наилучшие показатели продемонстрировала трехлокусная модель. Для группы с задержкой роста плода с клиникой преэклампсии наиболее эффективной оказалась пятилокусная модель. Выявлены специфические генотипические профили высокого риска для каждой формы патологии. Установлены варианты генетической архитектуры изолированной задержки роста плода и задержки роста плода, ассоциированной с преэклампсией. Комбинированный анализ полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла позволяет осуществлять раннюю предикцию и стратификацию риска плацентарных нарушений.

Ключевые слова: задержка роста плода, преэклампсия, полиморфизмы генов, гемостаз, фолатный цикл, GMDR-анализ

Для цитирования: Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Мордовина И. И., Синюкова Т. А., Кудринских И. А. Эпистаз генов гемостаза и фолатного цикла при задержке роста плода и ранней преэклампсии // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 642–658. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).642-658

Research Article

EPISTASIS OF HEMOSTASIS AND FOLATE CYCLE GENES IN FETAL GROWTH RESTRICTION AND EARLY-ONSET PREECLAMPSIA

Belotserkovtseva L. D.^{1, 2}, Kovalenko L. V.¹, Mordovina I. I.¹,
Sinyukova T. A.¹, Kudrinskikh I. A.^{1, 2}

¹ Surgut State University (Surgut, Russia)

² Surgut District Clinical Center of Maternity and Childhood Health Care (Surgut, Russia)

Abstract. To investigate the frequency of single nucleotide polymorphisms in genes of the hemostatic system and the folate cycle, as well as their intergenic interactions, in patients with antenatally diagnosed fetal growth restriction with and without clinical manifestations of preeclampsia. The study included 255 delivery records. The first (control) group consisted of 70 cases of normal deliveries in conditionally healthy pregnant women.

The second group comprised 90 cases of deliveries complicated by fetal growth restriction without clinical signs of preeclampsia. The third group included 95 cases of deliveries with diagnosed early-onset preeclampsia and fetal growth restriction at a gestational age of 20–34 weeks. In patients from all groups, genetic polymorphisms associated with the hemostatic system and folate metabolism were determined using real-time polymerase chain reaction. Epistasis analysis was performed using the Generalized Multifactor Dimensionality Reduction (GMDR) v. 0,7 method. Predictive models of varying complexity were constructed. For the group with fetal growth restriction without clinical preeclampsia, the three-locus model. For the group with fetal growth restriction accompanied by preeclampsia, the most effective was the five-locus model. Specific high-risk genotypic profiles were identified for each form of the pathology. Distinct variants of the genetic architecture underlying isolated fetal growth restriction and fetal growth restriction associated with preeclampsia were identified. Combined analysis of polymorphisms in hemostasis- and folate cycle-related genes enables early prediction and risk stratification of placental disorders.

Keywords: *cystic fibrosis, pediatrics, targeted therapy, CFRT- protein, patient*

For citation: Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Mordovina I. I., Sinyukova T. A., Kudrinskikh I. A. Epistasis of hemostasis and folate cycle genes in fetal growth restriction and early-onset preeclampsia // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 642–658. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).642-658

Введение

Одной из важнейших проблем современного акушерства является формирование задержки роста плода (ЗРП), которая в последующем приводит к высокой частоте перинатальной заболеваемости и смертности [1]. При этой патологии плод внутриутробно не достигает генетически заложенного потенциала роста ЗРП осложняет от 5 до 10% беременностей, в 15–22% случаев ассоциируется с недоношенностью новорожденных, в 5–10 раз повышает частоту мертворождений, связана с развитием у ребенка в будущем сердечно-сосудистой патологии, заболеваний нервной системы, сахарного диабета, ожирения [2–6].

Преэклампсия (ПЭ) является патогенетически связанным с ЗРП состоянием, осложняющим течение беременности и характеризующееся артериальной гипертензией и протеинурией. Современные представления рассматривают обе патологии как различные клинические проявления нарушения плацентации на ранних сроках гестации [7, 8].

Неадекватное ремоделирование спиральных артерий приводит к плацентарной ишемии и дисфункции, что, в свою очередь, может реализоваться по двум ключевым патогенетическим путям. Первый путь реализуется в материнском организме в виде системной эндотелиальной дисфункции, вазоспазма и чрезмерной активации коагуляции, клинически манифестируя как ПЭ. Второй путь непосредственно воздействует на фетоплацентарный комплекс, приводя к хронической гипоксии и недостаточному поступлению кислорода и питательных веществ к плоду, что проявляется развитием ЗРП. Таким образом, ЗРП и ПЭ можно рассматривать как реализацию одного патологического процесса, а их сочетание свидетельствует о тяжести исходной плацентарной недостаточности.

За последние годы накоплены данные о влиянии наследственных факторов, приводящих к развитию эндотелиальной дисфункции, нарушениям гемостаза,

гипергомоцистеинемии, оказывающих патологическое влияние на формирование плаценты и вызывающих системные нарушения в организме матери и плода [9–13]. Эти факторы могут вносить вклад в оба патогенетических пути, обуславливая как изолированное развитие ЗРП, так и его ассоциацию с ПЭ.

Изучение полиморфных генов, отвечающих за систему гемостаза и метаболизм фолатов, может позволить выявить предикторы развития задержки роста плода как изолированной, так и ассоциированной с преэклампсией, с целью улучшения демографических показателей и снижения перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности.

Целью нашего исследования явилось изучение частоты встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла и их межгенные взаимодействия у пациенток с диагностированной антенатально ЗРП с и без клиники ПЭ.

Материалы и методы

Проведено исследование течения беременности и родов 255 женщин, родоразрешенных в Ханты-Мансийском автономном округе-Югра в 2023-2024 гг. на базе БУ «Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства».

Все случаи родов были разделены на три группы. Первая группа – контрольная, включила 70 случаев нормальных родов у условно здоровых беременных (группа контроля). Во вторую группу вошли 90 случаев родов с ЗРП, диагностированной при ультразвуковом исследовании (снижение показателей прироста предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) ниже 10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным доплерографии, либо значения ПМП и/или ОЖ ниже 3-го перцентиля согласно действующим клиническим рекомендациям (группа 2) [14]. Третья группа – 95 случаев родов с диагностированной ранней преэклампсией и задержкой роста плода (повышение артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. и суточная протеинурия $> 0,3$ г/л, впервые выявленные после 20 недели, но до 34 недель гестации в сочетании с ЗРП) (группа 3).

К критериям исключения из исследования относились наличие ВИЧ-инфекции, беременность после вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие.

Определение генетических полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с системой гемостаза и метаболизма фолатов, методом ПЦР в режиме реального времени проводилось однократно. У обследованных женщин была выделена геномная ДНК, проамплифицированы интересующие полиморфные локусы (методом ПЦР) с последующим рестрикционным анализом с помощью специфических эндонуклеаз. Проанализировано 12 генов: 20210 G>A (rs1799963) гена *F2*; 1691 G>A (мутация Leiden, rs6025) гена *F5*; 10976 G>A (rs6046) гена *F7*; 103 G>T (rs5985) гена *F13A1*; -455 G>A (rs1800790) гена *FGB*; 807 C>T (rs1126643) гена *ITGA2*; 1565 T>C

(rs5918) гена *ITGB3*; –675 5G>4G (rs1799768) гена *SERPINE1*; 677 C>T (rs1801133) и 1298A>C (rs1801131) гена *MTHFR*; 2756 A>G (rs1805087) гена *MTR*; 66 A>G (rs1801394) гена *MTRR*.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 27.0 и специализированного программного обеспечения Generalized Multifactor Dimensionality Reduction v. 0,7 (GMDR v0,7). Распределение генотипов в контрольной группе было проверено на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с использованием критерия χ^2 . Для оценки ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с развитием патологии использовалась доминантная модель наследования (носители альтернативного аллеля vs гомозиготы по дикому типу). Для парных сравнений (группа 2 vs контроль, группа 3 vs контроль) рассчитывались отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистическая значимость оценивалась с помощью точного критерия Фишера (двустороннего). Для учета множественных сравнений 12 независимых полиморфизмов применялась поправка на частоту ложных открытий (False Discovery Rate, FDR) по методу Бенджамини-Хохберга. Пороговый уровень значимости был установлен на $q < 0,05$. Дополнительно был проведен чувствительный анализ с использованием поправки Бонферрони для 24 парных сравнений (скорректированный уровень значимости $\alpha = 0,0042$).

Межгенные взаимодействия проанализированы методом обобщенного снижения многофакторной размерности (GMDR). Предварительная обработка данных включала очистку от пропусков и выбросов, нормализацию переменных и кодирование категориальных признаков. При построении моделей применялись десятикратная перекрестная валидация, алгоритм снижения размерности и оценка взаимодействий между факторами. Оптимальной считалась модель с максимальной сбалансированной точностью, наилучшей согласованностью при перекрестной валидации и статистической значимостью по критерию знаков (Sign Test) при $p < 0,05$. Прогностическая сила итоговых моделей дополнительно оценивалась путем расчета ОШ и 95% ДИ.

Результаты

По возрасту, началу менархе и сроку проживания в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре группы статистически значимо не различались.

Анализируя полученные результаты, нами была выявлена ассоциация задержки роста плода с клиническими проявлениями преэклампсии, так и без нее с полиморфизмом –675 5G>4G гена *SERPINE1* и полиморфизм 66 A>G гена *MTRR* (таблица 1), где ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 1. Частота изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов генов-маркеров системы гемостаза и фолатного цикла у женщин с плацентарными нарушениями без клиники преэклампсии, женщин с преэклампсией и плацентарными нарушениями и условно здоровых беременных

Полиморфизм и генотип	Группа контроля N=70 Абс. (%)	Группа 2 N=90 Абс. (%)	Группа 3 N=95 Абс. (%)	ОШ (ДИ 95%) Группа 2 vs Контроль	ОШ (ДИ 95%) Группа 3 vs Контроль	p-value
Полиморфизм 20210 G>A (rs1799963) гена <i>F2</i>						
G/G	70 (100,0)	90 (100,0)	94 (98,9)	-	-	-
G/A	0	0	1 (1,1)			
A/A	0	0	0			
Полиморфизм 1691 G>A (мутация Leiden) гена <i>F5</i>						
G/G	70 (100,0)	87 (96,7)	93 (97,9)	-	-	-
G/A	0	3 (3,3)	2 (2,1)			
A/A	0	0	0			
Полиморфизм 10976 G>A гена <i>F7</i>						
G/G	63 (90,0)	79 (87,8)	81 (85,3)	1,25 (0,46-3,42)	1,56 (0,59-4,11)	>0,05
G/A	7 (10,0)	9 (10,0)	12 (12,6)			
A/A	0	2 (2,2)	2 (2,1)			
Полиморфизм 103 G>T гена <i>F13A1</i>						
G/G	50 (71,4)	54 (60,0)	61 (64,2)	1,67 (0,85-3,25)	1,39 (0,75-2,58)	>0,05
G/T	16 (22,9)	32 (35,6)	26 (27,4)			
T/T	4 (5,7)	4 (4,4)	8 (8,4)			
Полиморфизм -455 G>A гена <i>FGB</i>						
G/G	33 (47,1)	46 (51,1)	56 (58,9)	0,85 (0,46-1,59)	0,62 (0,34-1,12)	>0,05
G/A	28 (40,0)	35 (38,9)	31 (32,6)			
A/A	9 (12,9)	9 (10,0)	8 (8,4)			
Полиморфизм -675 5G>4G гена <i>SERPINE1</i>						
5G/5G	32 (45,7)	20 (22,2)	21 (22,1)	2,95 (1,49-5,84)	2,97 (1,51-5,85)	<0,01
5G/4G	21 (30,0)	41 (45,6)	39 (41,1)			
4G/4G	17 (24,3)	29 (32,2)	35 (36,8)			
Полиморфизм 807 C>T гена <i>ITGA2</i>						
C/C	39 (55,7)	44 (48,9)	45 (47,4)	1,32 (0,70-2,46)	1,40 (0,76-2,57)	>0,05
C/T	15 (21,4)	41 (45,6)	35 (36,8)			
T/T	16 (22,9)	5 (5,6)	15 (15,8)			
Полиморфизм 1565 T>C гена <i>ITGB3</i>						
T/T	57 (81,4)	70 (77,8)	67 (70,5)	1,25 (0,57-2,74)	1,83 (0,87-3,87)	>0,05
T/C	13 (18,6)	20 (22,2)	25 (26,3)			
C/C	0	0	3 (3,2)			
Полиморфизм 677 C>T гена <i>MTHFR</i>						
C/C	38 (54,3)	44 (48,9)	55 (57,9)	1,24 (0,64-2,39)	0,86 (0,48-1,56)	>0,05
C/T	26 (37,1)	44 (48,9)	34 (35,8)			
T/T	6 (8,6)	2 (2,2)	6 (6,3)			
Полиморфизм 1298 A>C гена <i>MTHFR</i>						
A/A	36 (51,4)	58 (64,4)	55 (57,9)	0,58 (0,31-1,11)	0,77 (0,43-1,39)	>0,05
A/C	27 (38,6)	29 (32,2)	30 (31,6)			
C/C	7 (10,0)	3 (3,3)	10 (10,5)			
Полиморфизм 66 A>G гена <i>MTRR</i>						
A/A	35 (50,0)	23 (25,6)	16 (16,8)	2,91 (1,50-5,68)	4,94 (2,39-10,19)	<0,01
A/G	26 (37,1)	49 (54,4)	48 (50,5)			
G/G	9 (12,9)	18 (20,0)	31 (32,6)			
Полиморфизм 2756 A>G гена <i>MTR</i>						
A/A	38 (54,3)	49 (54,4)	60 (63,2)	0,99 (0,53-1,86)	0,69 (0,37-1,29)	>0,05
A/G	26 (37,1)	28 (31,1)	30 (31,6)			
G/G	6 (8,6)	13 (14,4)	5 (5,3)			

Для полиморфизмов генов *F2* и *F5* расчет ОШ был невозможен из-за нулевых значений в группе контроля.

Доля носителей аллеля 4G гена *SERPINE1* во второй и третьей группе составила 55,0 % и 57,4 %, тогда как в контрольной группе этот вариант встречался у 39,3 % женщин (рисунок 1). Доля носителей G-аллеля (A66G) гена *MTRR* в группе с ЗРП без клиники преэклампсии выявлялся в 47,2 %, в группе с преэклампсией – в 57,9 % случаев, а в контрольной группе в 31,4 % случаев (рисунок 1). Полиморфизмы 20210 G>A (rs1799963) гена *F2* и 1691 G>A (мутация Leiden) гена *F5* были выявлены в единичных случаях только в группах с ЗРП.

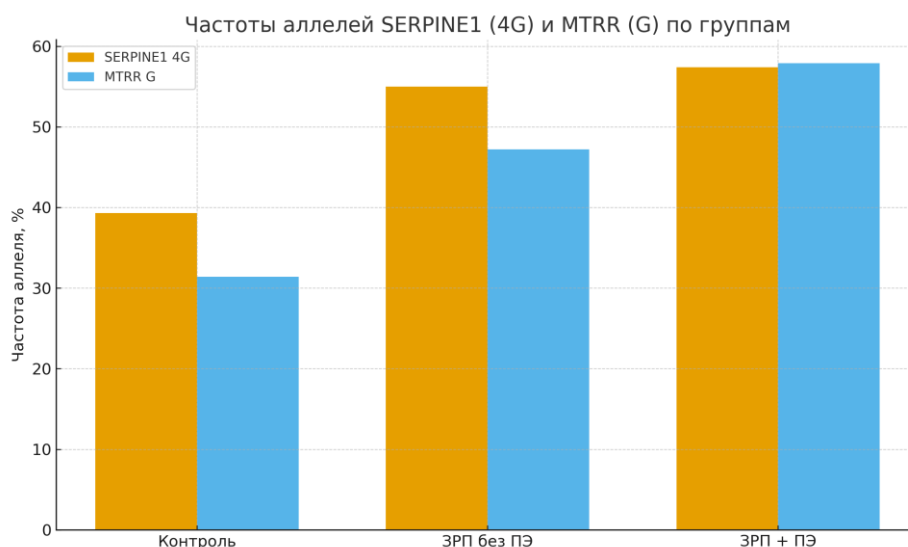


Рисунок 1. Частоты аллелей *SERPINE1* (4G) и *MTRR* (G) в контрольной группе и при ЗРП (без ПЭ и с ПЭ). Источник: собственные расчеты

Статистически значимых различий в частоте носительства полиморфизмов других генов системы гемостаза и фолатного цикла между группами обнаружено не было.

Проверка распределения генотипов в контрольной группе показала статистически значимое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга для полиморфизмов в генах *SERPINE1* ($\chi^2=9,65$, $p=0,002$) и *ITGA2* ($\chi^2=18,83$, $p<0,0001$). В обоих случаях наблюдается выраженный дефицит гетерозигот (генотипы 5G/4G и С/Т соответственно) по сравнению с ожидаемыми значениями.

Анализ ассоциаций проводился в рамках доминантной модели (носители альтернативного аллеля vs гомозиготы по дикому типу) с расчетом ОШ и 95% ДИ с использованием точного критерия Фишера (двустороннего). Для коррекции на множественные сравнения 12 независимых полиморфизмов был применен метод Бенджамини-Хохберга (FDR) с порогом значимости $q < 0,05$. При использовании данного подхода ассоциации полиморфизмов *MTRR* A66G и *SERPINE1* –675 5G>4G с развитием ЗРП (как изолированной, так и ассоциированной с ПЭ) сохранили статистическую значимость. Однако при проведении чувствительного анализа с

консервативной поправкой Бонферрони для 24 парных сравнений ассоциация полиморфизма *SERPINE1* –675 5G>4G утратила статистическую значимость, в то время как ассоциация полиморфизма *MTRR* A66G с риском развития ЗРП на фоне ПЭ осталась значимой (таблица 2).

Таблица 2. Ассоциаций (доминантная модель) и влияние коррекции множественных сравнений

ОНП	Сравнение	a/b/c/d	p (Фишер)	ОШ (ДИ 95%)	q (BH-FDR)	FDR<0,05	Бонферрони 12 / 24
<i>SERPINE1</i> –675 5G>4G	Группа 2 vs контроль	70/20/38/32	0,0022	2,95 (1,49-5,84)	0,0129	Да	Да/Нет
<i>SERPINE1</i> –675 5G>4G	Группа 3 vs контроль	74/21/38/32	0,0022	2,97 (1,51-5,85)	0,0001	Да	Да/Нет
<i>MTRR</i> A66G	Группа 2 vs контроль	67/23/35/35	0,0017	2,91 (1,50-5,68)	0,0203	Да	Да/Нет
<i>MTRR</i> A66G	Группа 3 vs контроль	79/16/35/35	0,0000	4,94 (2,39-10,19)	0,0001	Да	Да/Нет

Примечание: p – точный критерий Фишера (двусторонний); q – BH-FDR отдельно в каждой группе фенотипа (12 тестов)

Учитывая мультифакториальную природу развития ЗРП и преэклампсии, для понимания какие взаимодействия генов могут ассоциироваться с их развитием нами выполнено моделирование влияния межгенных взаимодействий различных ОНП системы гемостаза и фолатного цикла методом GMDR.

Была получена однолокусная модель ассоциации ОНП 5G(-675)4G в гене *SERPINE1* с задержкой роста плода без клиники преэклампсии. Сбалансированная точность модели составила 65,56%, чувствительность – 81,11%, специфичность – 50,00%, воспроизводимость – 10/10, ОШ = 4,32 (95% ДИ: 1,48–12,60), p = 0,0010 (таблица 3). Генотипы 4G4G и 5G4G показали высокий риск развития ЗРП, тогда как генотип 5G5G обладает протективным эффектом (таблица 4).

Далее анализируя результаты взаимодействия нами получена улучшенная двухлокусная модель с эпистатическим взаимодействием 5G(-675)4G в гене *SERPINE1* и A66G в гене *MTRR* с ассоциацией развития задержки роста плода, с сбалансированной точностью – 69,45% (улучшение на ~4%), чувствительностью – 76,05%, специфичностью – 62,86% (улучшение на ~13%), воспроизводимостью – 8/10, ОШ= 5,47 (95% ДИ: 1,94-15,41), p = 0,0010 (табл. 3). Наибольший риск развития ЗРП без клиники преэклампсии наблюдается при комбинации гетерозиготных полиморфизмов обоих генов. Тогда как протективный эффект при гомозиготном 5G5G генотипе *SERPINE1* с AA и AG генотипами *MTRR* (таблица 4).

Таблица 3. Наиболее значимые модели межгенных взаимодействий ОНП генов-маркеров системы гемостаза и фолатного цикла в группе с задержкой роста плода без клиники преэклампсии

Параметр	Модель с 1 локусом	Модель с 2 локусами	Модель с 3 локусами
Комбинации локусов в наиболее значимых модели	<i>SERPINE1</i> : -675 5G>4G	<i>SERPINE1</i> : -675 5G>4G + <i>MTRR</i> : 66 A>G	<i>SERPINE1</i> : -675 5G>4G + <i>MTHFR</i> : 1298 A>C + <i>MTRR</i> : 66 A>G
Комбинации локусов в наиболее значимых модели	<i>SERPINE1</i> : -675 5G>4G	<i>SERPINE1</i> : -675 5G>4G + <i>MTRR</i> : 66 A>G	<i>SERPINE1</i> : -675 5G>4G + <i>MTHFR</i> : 1298 A>C + <i>MTRR</i> : 66 A>G
Сбалансированная точность	65,6%	69,5%	75,3%
Чувствительность	81,11%	76,05%	88,27%
Специфичность	50,00%	62,86%	62,38%
Отношение шансов (ОШ, ДИ 95%)	4,32 (1,48-12,60)	5,47 (1,94-15,41)	12,80 (3,71-44,14)
Sign Test (p-value)	0,0010	0,0010	0,0010
Воспроизводимость модели	10/10	8/10	9/10
Коэффициент Каппа	0,3111	0,3891	0,5065
Статус значимости	Высокая	Высокая	Высокая

Примечание: p-значения соответствуют GMDR Sign Test; ОШ/ДИ рассчитаны post-hoc из классификации high-risk/low-risk

Анализируя результаты трехлокусной модели взаимодействия ОНП *SERPINE1*: – 675 5G>4G + *MTHFR*: 1298 A>C + *MTRR*: 66 A>G с ассоциацией развития задержки роста плода, выявлены значительные улучшения прогностической способности с сбалансированной точностью 75,3% (улучшение на ~6% по сравнению с двухлокусной), чувствительностью – 88,3%, специфичностью – 62,4%, воспроизводимостью – 9/10, ОШ = 12,80 (95% ДИ: 3,71-44,14), $p = 0,0010$ (рисунок 2).

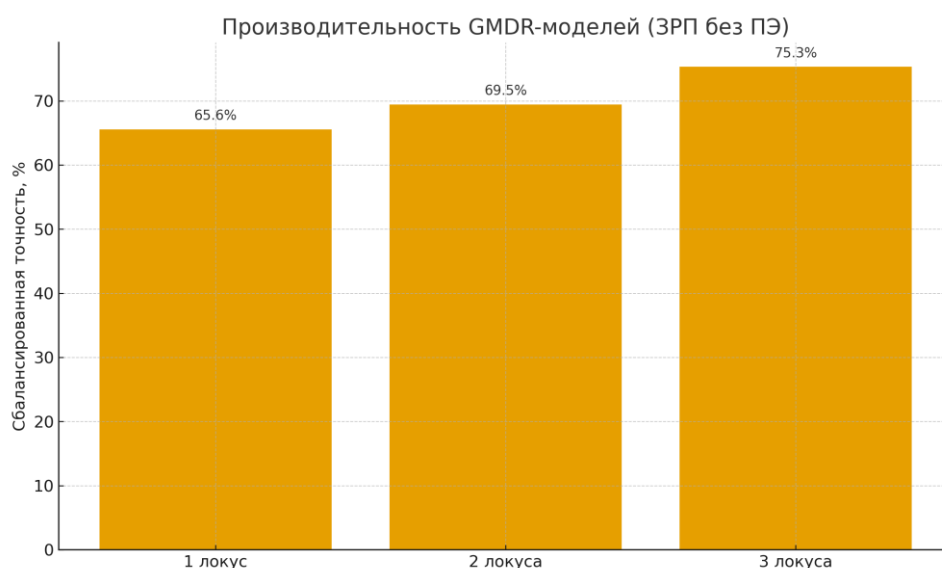


Рисунок 2. Производительность GMDR-моделей для ЗРП без ПЭ (1-, 2-, 3-локуса): сбалансированная точность, %

Высокорисковыми для развития ЗРП без клиники преэклампсии в нашем исследовании явились комбинации, содержащие аллель 4G *SERPINE1* в гетерозиготном состоянии (5G4G) или гомозиготном (4G4G) в сочетании с определенными аллелями *MTHFR* и *MTRR*. Низкий риск ассоциирован с гомозиготой 5G5G *SERPINE1* и комбинациями с аллелями, связанными с нарушением функции *MTHFR* (AC, CC) и *MTRR* (GG), что может указывать на компенсаторные механизмы при определенных генетических контекстах (таблица 4). Общей характеристикой данных комбинаций является сочетанное наличие 4G-аллеля гена *SERPINE1* (100% комбинаций) и 66G-аллеля гена *MTRR* (100% комбинаций), что создает основу для развития плацентарной недостаточности за счет нарушения фибринолиза и умеренной гипергомоцистеинемии.

Таблица 4. Генотипические профили рисков развития ЗРП без клиники преэклампсии

<i>SERPINE1</i> 5G(-675)4G	<i>MTHFR</i> A1298C	<i>MTRR</i> A66G	Integral Score	Уровень риска	Вероятность ЗРП, %
5G/4G	A/A	A/G	5,2500	Очень высокий	88,5
5G/4G	A/C	A/G	3,8125	Очень высокий	82,3
4G/4G	A/A	A/G	3,0000	Высокий	75,8
5G/4G	A/A	G/G	2,8750	Высокий	74,5
5G/4G	A/C	G/G	2,0625	Высокий	67,1
4G/4G	A/C	A/G	1,8125	Высокий	64,3
5G/5G	A/C	A/G	-4,5000	Очень низкий	3,2
5G/5G	A/C	A/A	-2,9375	Низкий	7,8
5G/5G	A/A	A/A	-2,6250	Низкий	9,5
4G/4G	A/A	A/A	-2,6250	Низкий	9,5
5G/4G	A/C	A/A	-1,8125	Низкий	15,3

Для развития ЗРП, ассоциированной с ПЭ, были получены две значимые модели (таблица 5). При этом однолокусная модель *MTRR* A66G для развития ЗРП с клиникой ПЭ показала отсутствие статистической значимости ($p=0,377$), что указывает на недостаточную надежность для клинического применения, включение дополнительных генов-кандидатов и необходимость изучения эпистатических взаимодействий. Далее была получена трехлокусная модель взаимодействия ОНП *MTHFR* C677T + *MTHFR* A1298C + *MTRR* A66G с развитием преэклампсии, в которой были выявлены значительные улучшения по сравнению с однолокусной моделью. Сбалансированная точность модели составила 76,9%, чувствительность – 71,7%, специфичность – 82,1%, ОШ ДИ 95% – 12,16 (3,92–37,70), $p=0,011$.

Наибольшую прогностическую способность показала пятилокусная модель, включающая ассоциацию ОНП *ITGA2* + *SERPINE1* + *MTHFR* C677T + *MTHFR* A1298C + *MTRR* A66G с развитием ЗРП и клиникой преэклампсии (рисунок 3). Сбалансированная точность модели составила 92,5%, чувствительность – 91,6%, специфичность – 93,3%, ОШ ДИ 95% – 65,59 (27,53–155,21), $p < 0,001$.

Таблица 5. Наиболее значимые модели межгенных взаимодействий ОНП генов-маркеров системы гемостаза и фолатного цикла в группе с задержкой роста плода и клиникой преэклампсии

Параметр	1 locus	3 loci	5 loci
Комбинации локусов в наиболее значимых модели	<i>MTRR</i> A66G	<i>MTHFR</i> C677T + <i>MTHFR</i> A1298C + <i>MTRR</i> A66G	<i>ITGA2</i> + <i>SERPINE1</i> + <i>MTHFR</i> C677T + <i>MTHFR</i> A1298C + <i>MTRR</i> A66G
Сбалансированная точность	66,8%	76,9%	92,5%
Чувствительность	82,7%	71,7%	91,6%
Специфичность	50,9%	82,1%	93,3%
Отношение шансов (ОШ, ДИ 95%)	5,07 (1,72-14,99)	12,16 (3,92-37,70)	65,59 (27,53-155,21)
p-value	0,377	0,011	0,001
Воспроизводимость модели	8/10	8/10	10/10
Коэффициент Каппа	0,336	0,538	0,849
Статус значимости	Незначима	Значима	Высокая

Примечание: для 1-локусной модели *MTRR* A66G GMDR-критерий (Sign Test) не достиг значимости ($p=0,377$) при повышенном post-hoc ОШ; это подчеркивает необходимость эпистатических моделей для устойчивой предикции

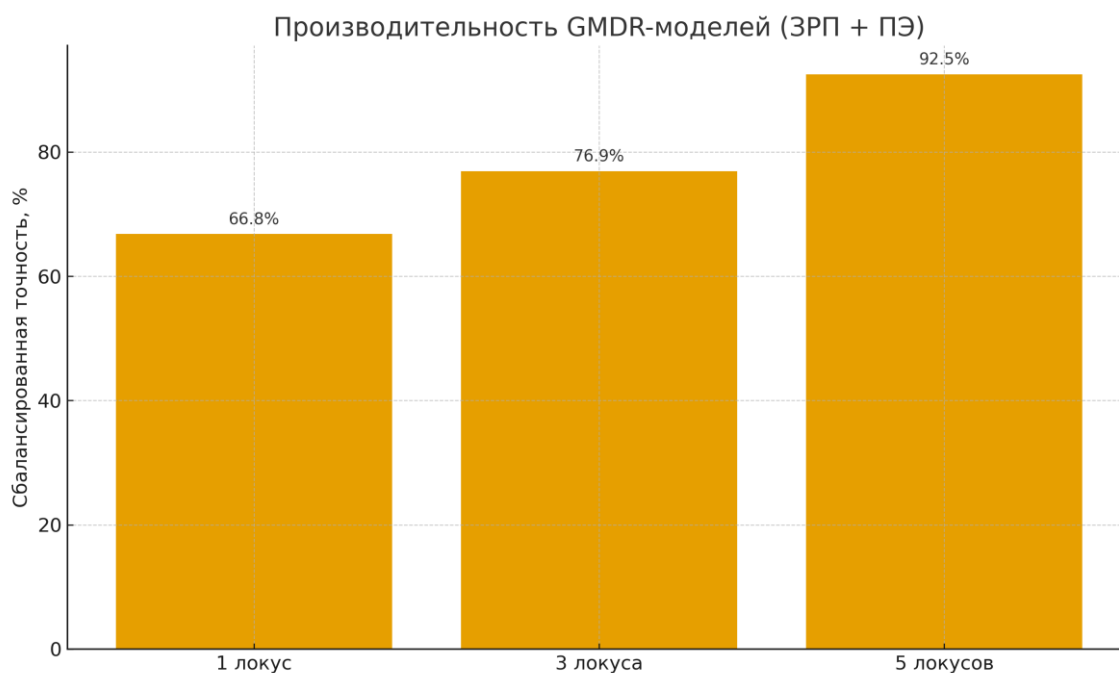


Рисунок 3. Производительность GMDR-моделей для ЗРП + ПЭ (1-, 3-, 5-локусов): сбалансированная точность, %

Ключевой особенностью высокорисковых комбинаций для сочетанного развития ЗРП и преэклампсии является наличие одновременно двух патологических аллелей в генах фолатного цикла (*MTHFR* C677T и A1298C) в комбинации с протромботическими аллелями генов гемостаза (*SERPINE1* 4G, *ITGA2* 807T), что обуславливает развитие системной эндотелиопатии. Генотипические профили низкого риска характеризуются гомозиготным генотипом 5G5G в гене *SERPINE1* в комбинации с определенными аллелями генов фолатного цикла (таблица 6).

Таблица 6. Генотипические профили рисков развития ЗРП с клиникой преэклампсии

<i>ITGA2</i> C807T	<i>SERPINE1</i> 5G(-675)4G	<i>MTHFR</i> C677T	<i>MTHFR</i> A1298C	<i>MTRR</i> A66G	Integral Score	Уровень риска	Вероятность ПЭ, %
C/T	5G/4G	C/T	A/C	A/G	3,8125	Очень высокий	96,2
C/C	5G/4G	C/C	A/C	A/G	3,8125	Очень высокий	96,2
C/C	4G/4G	C/C	A/A	A/G	3,0000	Очень высокий	92,5
C/C	5G/4G	C/C	A/A	A/G	2,1212	Высокий	86,1
C/C	5G/4G	C/C	A/A	G/G	2,0625	Высокий	85,4
C/C	5G/4G	C/T	A/C	G/G	1,8125	Высокий	82,3
C/C	4G/4G	C/T	A/A	A/G	1,8125	Высокий	82,3
C/T	4G/4G	C/C	A/A	A/A	1,2727	Высокий	75,8
C/C	5G/5G	C/C	A/C	A/G	-4,5000	Очень низкий	2,3
C/C	5G/5G	C/C	A/C	A/A	-2,9375	Низкий	5,8
C/T	5G/5G	C/C	A/A	A/A	-2,6250	Низкий	6,5
C/C	5G/5G	C/C	A/A	A/A	-2,6250	Низкий	6,5
C/C	5G/5G	C/T	A/A	A/G	-2,3030	Низкий	7,3
C/T	5G/5G	C/T	A/A	A/A	-2,3030	Низкий	7,3
C/T	4G/4G	C/T	A/A	A/A	-1,7576	Низкий	11,4
C/C	4G/4G	C/C	A/C	A/A	-0,6875	Низкий	18,2

Обсуждение

В контрольной группе для полиморфизмов *SERPINE1* -675 5G>4G и *ITGA2* C807T было отмечено статистически значимое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ($p < 0,01$), что может указывать на возможную стратификацию выборки или наличие технических артефактов генотипирования. Данное обстоятельство требует осторожности при интерпретации ассоциаций, выявленных для этих локусов в рамках одномерного анализа. Однако устойчивость и высокая прогностическая способность многолокусных моделей, включающих полиморфизм *SERPINE1* (воспроизводимость при перекрестной валидации 8–10/10), свидетельствуют в пользу реального вклада данного гена в патогенез плацентарных нарушений. Анализ с коррекцией на множественные сравнения показал, что при использовании критерия FDR ($q < 0,05$) для 12 тестов ассоциации полиморфизмов *SERPINE1* и *MTRR* с развитием патологии сохраняют статистическую значимость. При применении более строгой поправки Бонферрони для 24 парных сравнений ассоциация полиморфизма *SERPINE1* оказалась на границе уровня значимости, в то время как ассоциация полиморфизма *MTRR* A66G с риском развития ЗРП на фоне ПЭ осталась высокодостоверной.

Ген *SERPINE1* кодирует ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) и играет ключевую роль в регуляции фибринолиза и ангиогенеза. Полиморфизм -675 5G>4G в промоторной области гена влияет на его экспрессию, причем аллель 4G ассоциирован с повышенной транскрипционной активностью. Это может приводить к избыточному накоплению PAI-1, нарушению деградации фибрина и ухудшению плацентарной перфузии, что объясняет выявленную ассоциацию с задержкой роста плода [15, 16].

Гены фолатного цикла *MTHFR* и *MTRR* кодируют ферменты, обеспечивающие реметилирование гомоцистеина в метионин. Полиморфизмы *MTHFR* C677T и A1298C, а также *MTRR* A66G приводят к снижению активности соответствующих ферментов и вызывают развитие гипергомоцистеинемии. Повышенный уровень гомоцистеина оказывает прямое токсическое действие на эндотелий, вызывая оксидативный стресс, вазоспазм и чрезмерную активацию механизмов прокоагуляции [17–19].

Ген *ITGA2* кодирует $\alpha 2$ -субъединицу интегрина $\alpha 2\beta 1$, рецептора коллагена на тромбоцитах. Полиморфизм C807T влияет на плотность рецепторов и функциональную активность тромбоцитов, предрасполагая к повышенному тромбообразованию, что может усугублять образование микротромбозов в плацентарном ложе [20].

Проведенное исследование выявило принципиальные различия в характере межгенных взаимодействий в группе изолированной ЗРП и ЗРП в сочетании с ПЭ. Для изолированной ЗРП наиболее значимой оказалась трехлокусная модель (*SERPINE1* + *MTHFR* + *MTRR*), где комбинация нарушений в системе фибринолиза и метаболизма фолатов создает синергический эффект, приводящий к плацентарной недостаточности. В этой модели ключевую роль сыграло сочетание аллелей 4G гена *SERPINE1* и 66G гена *MTRR*, что создает основу для развития плацентарной недостаточности за счет комплексного нарушения фибринолиза и умеренной гипергомоцистеинемии.

Для сочетанного развития ЗРП и ПЭ получен более сложный генетический профиль, описываемый пятилокусной моделью (*ITGA2* + *SERPINE1* + *MTHFR* + *MTRR*). К уже описанным нарушениям добавляется эффект полиморфизма гена *ITGA2*, что свидетельствует о вовлечении дополнительных патогенетических механизмов, связанных с адгезией и агрегацией тромбоцитов. Особенностью этой формы является одновременное наличие двух патологических аллелей в генах фолатного цикла (*MTHFR* C677T и A1298C) в комбинации с протромботическими аллелями генов гемостаза (*SERPINE1* 4G, *ITGA2* 807T), что обуславливает развитие системной эндотелиальной дисфункции.

На молекулярном уровне выявленные эпистатические взаимодействия могут быть обусловлены изменением конформации белковых комплексов или нарушением их функционального взаимодействия при определенных комбинациях аллелей [21]. Комбинация протромботических аллелей (*SERPINE1* 4G, *ITGA2* 807T) с вариантами, вызывающими выраженную гипергомоцистеинемия (*MTHFR* 677T, *MTHFR* 1298C, *MTRR* 66G), создает порочный круг, где гомоцистеин повреждая эндотелий, делает его поверхность протромботической, тем самым потенцируя эффекты полиморфизмов *SERPINE1* и *ITGA2*. Одновременно нарушение плацентарного кровотока на фоне тромбофилии усугубляет ишемию и локальное повреждение тканей.

Важным аспектом является выявленный феномен генетической компенсации, когда эффект аллеля существенно зависит от генетического контекста. Например,

нормальный генотип *MTHFR* 1298AA в комбинации с *MTRR* 66AG и *SERPINE1* 5G4G формирует высокий риск, тогда как с *MTRR* 66AA и *SERPINE1* 4G4G - низкий. Это демонстрирует, что аллель *ITGA2* 807C проявляет протективный эффект только при наличии защитных аллелей в генах фолатного цикла. Биологические механизмы такой компенсации могут включать активацию альтернативных метаболических путей, изменение конформации белковых комплексов и эпигенетическую модуляцию.

Наличие нормальных аллелей в рискованных профилях объясняет неполную пенетрантность патологических вариантов, вариабельность экспрессивности и ограниченную эффективность анализа изолированных полиморфизмов. Этот феномен подтверждает концепцию, когда комбинация генетически нейтральных вариантов приводит к патологии при совместном наследовании.

Наивысшую клиническую ценность для предикции развития ЗРП в сочетании с ПЭ представляет пятилокусная модель, продемонстрировавшая исключительную сбалансированную точность (92,5%), высокую специфичность (93,3%) и значимое ОШ (65,59). Полученные данные подтверждают комплексный характер наследования и важность эпистатических взаимодействий между генами различных физиологических систем в патогенезе плацентарных нарушений.

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует различия в генетической архитектуре изолированной задержки роста плода и ассоциированной с преэклампсией. В группе с развитием изолированной ЗРП выявлены эпистатические взаимодействия между полиморфными генами системы фибринолиза (*SERPINE1*) и фолатного цикла (*MTHFR* A1298C, *MTRR* A66G). Наиболее эффективной прогностической моделью для данной патологии оказалась трехлокусная комбинация (*SERPINE1* + *MTHFR* A1298C + *MTRR*), продемонстрировавшая сбалансированную точность 75,3% и высокое ОШ.

В отличие от этого, развитие ЗРП в сочетании с ПЭ характеризовалось более сложным генетическим профилем, вовлекающим комбинацию протромботических полиморфизмов генов гемостаза (*ITGA2*, *SERPINE1*) и нарушений фолатного метаболизма (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTRR*). Пятилокусная модель (*ITGA2* + *SERPINE1* + *MTHFR* C677T + *MTHFR* A1298C + *MTRR*) показала исключительную прогностическую способность со сбалансированной точностью 92,5%, что позволяет достоверно идентифицировать пациенток группы высокого риска.

Результаты исследования подтверждают, что риск развития патологии определяется не отдельными аллелями, а их специфическими комбинациями, в том числе включающими и «нормальные» аллели. Это подчеркивает важность учета эпистатических взаимодействий и необходимость комбинированного анализа

полиморфизмов генов гемостаза и фолатного цикла для ранней предикции и стратификации риска развития как изолированной ЗРП, так и ее сочетания с ПЭ.

Выявленные генотипические профили риска позволят перейти от оценки единичных полиморфизмов к анализу их комбинированных эффектов, что открывает новые возможности для стратификации риска и разработки персонализированных подходов к профилактике плацентарных нарушений и преэклампсии. Особый интерес представляет изучение влияния средовых факторов на проявление выявленных эпистатических эффектов, что может стать основой для разработки целенаправленных превентивных стратегий для пациенток с генетическими профилями высокого риска по развитию патологий.

Благодарности

Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта») (Соглашение от 29 мая 2025 года № 075-15-2025-478), в рамках договора № 1252-06-25/НИР.

Список литературы

1. Benítez M. A., Vargas P. M., Manzanares G. S. Ultrasound and biochemical first trimester markers as predictive factors for intrauterine growth restriction // *Obstetrics & gynecology cases—review*. 2017. 4 (2). 109. DOI: 10.23937/2377-9004/1410109
2. Albu A. R., Anca A. F., Horhoianu V. V., Horhoianu I. A. Predictive factors for intrauterine growth restriction // *Journal of medicine and life*. 2014. 7 (2). 165–171.
3. Parker S. E. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations // *Seminars in perinatology*. 2014. 38 (3). 133–138. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.004
4. Levine T. A., Grunau R. E., McAuliffe F. M., Pinnamaneni R., Foran A., Alderdice F. A. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review // *Pediatrics*. 2015. 135 (1). 126–141. DOI: 10.1542/peds.2014-1143
5. Kiserud T., Benachi A., Hecher K., Perez R. G., Carvalho J., Piaggio G., Platt L. D. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018. 218 (2S). S619–S629. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.010
6. Guerby P., Bujold E. Early detection and prevention of intrauterine growth restriction and its consequences // *JAMA Pediatrics*. 2020. 174 (8). 749–750. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1106
7. Staff A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update // *Journal of reproductive immunology*. 2019. 134–135. 1–10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004
8. Ashraf U. M., Hall D. L., Rawls A. Z., Alexander B. T. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health // *Clinical science*. 2021. 135 (19). 2307–2327. DOI: 10.1042/CS20190070
9. Белоцерковцева Л. Д., Телицын Д. П., Коваленко Л. В., Каспарова А. Э., Мордовина И. И. Генетические предикторы ранней и поздней форм преэклампсии.

Патогенетические подходы к лечению преэклампсии // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. 4 (42). 79–86. DOI: 10.34822/2304-9448-2019-4-79-86

10. Miller E. C., Wilczek A., Bello N. A., Tom S., Wapner R., Suh Y. Pregnancy, preeclampsia and maternal aging: from epidemiology to functional genomics // Ageing research reviews. 2022. 73. Art. 101535. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101535

11. Khot V., Kale A., Joshi A., Chavan-Gautam P., Joshi S. Expression of genes encoding enzymes involved in the one carbon cycle in rat placenta is determined by maternal micronutrients (folic acid, vitamin B12) and omega-3 fatty acids // BioMed research international. 2014. 613078. DOI: 10.1155/2014/613078

12. Meena S., Gaikwad H.S., Nath B. Plasma homocysteine, folic acid and vitamin B12 in abruptio placentae: a cross-sectional study of their role and feto-maternal outcome // Cureus. 2023. 15 (3). e35664. DOI: 10.7759/cureus.35664

13. Efremova O., Ponomarenko I., Churnosov M. Role of intergenic interactions among folate cycle genes in the development of fetal growth retardation // Reproductive and developmental medicine. 2023. 7 (1). 32–37. DOI: 10.1097/RD9.0000000000000013

14. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода): клинические рекомендации: утверждены Министерством здравоохранения РФ. Москва, 2022. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-nedostatochnyi-rost-ploda-trebuishchii-predostavleniya-meditsinskoi-pomoshchi/?ysclid=mjclpk2q2587582319> (Дата обращения: 10.04.2025).

15. Zhai J., Li Z., Zhou Y., Yang X. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and obstetrical diseases: an update review // Journal of reproductive immunology. 2022. 150. 103490. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103490

16. Bates S. M., Rajasekhar A., Middeldorp S., McLintock C., Rodger M. A., James A. H., Vazquez S. R., Greer I. A., Riva J. J., Bhatt M., Schwab N., Barrett D., LaHaye A., Rochwerf B. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy // Blood advances. 2018. 2 (22). 3317–3359. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024802

17. Seremak-Mrozikiewicz A., Bogacz A., Deka-Pawlik D., Klejewski A., Wolski H., Drews K., Karasiewicz M., Czerny B. The polymorphisms of methionine synthase (MTR) and methionine synthase reductase (MTRR) genes in pathogenesis of preeclampsia // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2017. 30 (20). 2498–2504. DOI: 10.1080/14767058.2016.1253060

18. Буштырева И. О., Кузнецова Н. Б., Пелогейна Е. И. Роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением фолатного цикла и риском развития тромбофилии, в генезе ретрохориальной гематомы в I триместре беременности // Современные технологии в медицине. 2015. 7 (3). 84–89.

19. Ebrahimi A., Hosseinzadeh Colagar A., Karimian M. Association of Human Methionine Synthase-A2756G transition with prostate cancer: a case-control study and in silico analysis // Acta Medica Iranica. 2017. 55 (5). 297–303.

20. Крючкова Н. М., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Максимов В. Н. Ассоциация полиморфизмов генов FGA, ITGA2, PAI-1 с развитием тромбоэмболии легочной артерии // Российский кардиологический журнал. 2023. 28 (10). 5507. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5507

References

1. Benítez M. A., Vargas P. M., Manzanares G. S. Ultrasound and biochemical first trimester markers as predictive factors for intrauterine growth restriction // *Obstetrics & gynecology cases*—review. 2017. 4 (2). 109. DOI: 10.23937/2377-9004/1410109
2. Albu A. R., Anca A. F., Horhoianu V. V., Horhoianu I. A. Predictive factors for intrauterine growth restriction // *Journal of medicine and life*. 2014. 7 (2). 165–171.
3. Parker S. E. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations // *Seminars in perinatology*. 2014. 38 (3). 133–138. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.004
4. Levine T. A., Grunau R. E., McAuliffe F. M., Pinnamaneni R., Foran A., Alderdice F. A. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review // *Pediatrics*. 2015. 135 (1). 126–141. DOI: 10.1542/peds.2014-1143
5. Kiserud T., Benachi A., Hecher K., Perez R. G., Carvalho J., Piaggio G., Platt L. D. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018. 218 (2S). S619–S629. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.010
6. Guerby P., Bujold E. Early detection and prevention of intrauterine growth restriction and its consequences // *JAMA Pediatrics*. 2020. 174 (8). 749–750. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1106
7. Staff A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update // *Journal of reproductive immunology*. 2019. 134–135. 1–10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004
8. Ashraf U. M., Hall D. L., Rawls A. Z., Alexander B. T. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health // *Clinical science*. 2021. 135 (19). 2307–2327. DOI: 10.1042/CS20190070
9. Belotserkovtseva L. D., Telitsyn D. P., Kovalenko L. V., Kasparova A. E., Mordovina I. I. Genetic predictors of early- and late-onset preeclampsia. Pathogenetic approaches to the treatment of preeclampsia // *Vestnik of Surgut State University. Medicine*. 2019. 4 (42). 79–86. DOI: 10.34822/2304-9448-2019-4-79-86 (In Russian).
10. Miller E. C., Wilczek A., Bello N. A., Tom S., Wapner R., Suh Y. Pregnancy, preeclampsia and maternal aging: from epidemiology to functional genomics // *Ageing research reviews*. 2022. 73. 101535. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101535
11. Khot V., Kale A., Joshi A., Chavan-Gautam P., Joshi S. Expression of genes encoding enzymes involved in the one carbon cycle in rat placenta is determined by maternal micronutrients (folic acid, vitamin B12) and omega-3 fatty acids // *BioMed research international*. 2014. 613078. DOI: 10.1155/2014/613078
12. Meena S., Gaikwad H. S., Nath B. Plasma homocysteine, folic acid and vitamin B12 in abruptio placentae: a cross-sectional study of their role and fetomaternal outcome // *Cureus*. 2023. 15 (3). e35664. DOI: 10.7759/cureus.35664
13. Efremova O., Ponomarenko I., Churnosov M. Role of intergenic interactions among folate cycle genes in the development of fetal growth retardation // *Reproductive and Developmental Medicine*. 2023. 7 (1). 32–37. DOI: 10.1097/RD9.0000000000000013
14. Fetal growth restriction requiring medical care for the mother (fetal growth restriction): Clinical guidelines approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2022. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-nedostatochnyirost-ploda-trebuushchii-predostavleniya-meditsinskoi-pomoshchi/> (Accessed: 10.04.2025.) (In Russian).

15. Zhai J., Li Z., Zhou Y., Yang X. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and obstetrical diseases: an update review // Journal of reproductive immunology. 2022. 150. 103490. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103490
16. Bates S. M., Rajasekhar A., Middeldorp S., McLintock C., Rodger M. A., James A. H., Vazquez S. R., Greer I. A., Riva J. J., Bhatt M., Schwab N., Barrett D., LaHaye A., Rochwerg B. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy // Blood advances. 2018. 2 (22). 3317–3359. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024802
17. Seremak-Mrozikiewicz A., Bogacz A., Deka-Pawlik D., Klejewski A., Wolski H., Drews K., Karasiewicz M., Czerny B. The polymorphisms of methionine synthase (MTR) and methionine synthase reductase (MTRR) genes in pathogenesis of preeclampsia // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2017. 30 (20). 2498–2504. DOI: 10.1080/14767058.2016.1253060
18. Bushtyeva I. O., Kuznetsova N. B., Pelogeyna E. I. The role of genetic polymorphisms associated with folate cycle disorders and the risk of thrombophilia in the genesis of retrochorial hematoma in the first trimester of pregnancy // Modern technologies in medicine. 2015. 7 (3). 84–89 (In Russian).
19. Ebrahimi A., Hosseinzadeh Colagar A., Karimian M. Association of Human Methionine Synthase-A2756G transition with prostate cancer: a case-control study and in silico analysis // Acta Medica Iranica. 2017. 55 (5). 297–303.
20. Kryuchkova N. M., Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Maksimov V. N. Association of FGA, ITGA2, and PAI-1 gene polymorphisms with the development of pulmonary embolism // Russian journal of cardiology. 2023. 28 (10). 5507. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5507 (In Russian).

Информация об авторах

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Сургутский государственный университет; президент, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0001-6995-4863, glav@surgut-kpc.ru

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0002-0918-7129, lvkhome@yandex.ru

Мордовина Инна Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент, Сургутский государственный университет (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0003-4415-7897, mordovina_ii@surgu.ru

Синюкова Татьяна Александровна – старший преподаватель, Сургутский государственный университет (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0001-6079-8841, proles@bk.ru

Кудринских Ирина Алексеевна – преподаватель, Сургутский государственный университет; врач акушер-гинеколог, Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства (Сургут, Россия), ORCID: 0000-0002-4396-4606, irischka-kudrs@mail.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616-053.2:616.24:616.37

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).659-666

Поступила в редакцию / Received 26.08.2025

ГРНТИ 76.29.35+76.29.47

Специальность ВАК 3.3.8.

Принята к публикации / Accepted 12.11.2025

Научная статья

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ МУКОВИСЦИДОЗА У ПАЦИЕНТА 15 ЛЕТ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ларина Н. Г., Сеченева Л. В.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация. Муковисцидоз – заболевание генетической природы с широким кругом клинических проявлений, имеющих в ряде случаев тяжелые осложнения. В последние годы отмечен значительный рост числа больных муковисцидозом подросткового возраста, что свидетельствует об увеличении продолжительности жизни у детей с этим диагнозом. Ранее терапия данного заболевания заключалась в основном в купировании симптомов и не всегда была успешной. В настоящее время появились лекарственные средства, позволяющие проводить коррекцию дефектных белковых структур, участвующих в патологическом процессе заболевания. В статье рассмотрена современная стратегия таргетной терапии этого наследственного заболевания, которая представляет собой использование современных препаратов, способствующих восстановлению структуры и функции аномального белка CFRT, путем компенсации дефектной структуры. На клиническом примере у ребенка, страдающего муковисцидозом с рождения в течение 15 лет, показано отсутствие эффекта на комбинированный двухкомпонентный препарат. Несмотря на хорошие прогностические данные, терапия не имела должного эффекта, что может свидетельствовать о поздней ее инициации, а также наличии у пациента уже декомпенсированного состояния по ряду вовлеченных в патологический процесс органов и систем. Это необходимо учитывать при использовании терапии у пациентов, страдающих данной патологией. Ранее своевременное начало терапии, как правило, дает хорошие результаты, позволяет пролонгировать жизнь пациента, избежать ряд угрожающих жизни состояний и в целом улучшить качество жизни таких больных.

Ключевые слова: муковисцидоз, диагностика, дети, таргетная терапия, CFRT-белок

Для цитирования: Ларина Н. Г., Сеченева Л. В. Таргетная терапия муковисцидоза у пациента 15 лет (клинический случай) // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 659–666. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).659-666

Research Article

TARGETED THERAPY FOR CYSTIC FIBROSIS IN A 15-YEAR-OLD PATIENT (CLINICAL CASE)

Larina N. G., Sechenova L. V.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. Cystic fibrosis is a genetic disease with a wide range of clinical manifestations, in some cases accompanied by severe complications. In recent years, a significant increase in the number of adolescent patients with cystic fibrosis has been observed, which indicates an increase in life expectancy among children with this diagnosis. Previously, therapy for this disease was mainly based on the management of symptoms and was not always successful. At present, medications have become available that allow correction of defective protein structures involved in the pathological process of the disease. The article examines the current strategy of targeted therapy for this hereditary disorder, which involves the use of modern drugs aimed at restoring the structure and function of the abnormal CFTR protein by compensating for its defective structure. Using a clinical case of a child who has suffered from cystic fibrosis since birth over a 15-year period,

the absence of an effect from a combined two-component drug is demonstrated. Despite favorable prognostic data, the therapy did not produce the expected effect, which may indicate its late initiation, as well as the presence of an already decompensated state in a number of organs and systems involved in the pathological process. This should be taken into account when using targeted therapy in patients with this pathology. As a rule, early and timely initiation of treatment yields good results, helps prolong the patient's life, prevents a number of life-threatening conditions, and generally improves the quality of life of such patients.

Keywords: *cystic fibrosis, diagnostics, targeted therapy, children, CFRT- protein*

For citation: Larina N. G., Sechenova L. V. Targeted therapy for cystic fibrosis in a 15-year-old patient (clinical case) // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 659–666. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).659-666

Введение

Муковисцидоз представляет собой моногенное заболевание, характеризующееся повышенной вязкостью секрета экзокринных желёз, что обусловлено мутацией в гене CFTR. Данный ген кодирует трансмембранный белок CFTR, выполняющий функцию хлорного канала на поверхности эпителиальных клеток. Мутация в гене CFTR приводит к нарушению работы белка CFTR, что, в свою очередь, вызывает сбой в транспорте анионов хлора через клеточные мембраны. В результате этого происходит увеличение абсорбции катионов натрия, что влечёт за собой поступление воды в клетки и обезвоживание слизи. Это приводит к тому, что слизь становится густой и вязкой, что, в свою очередь, приводит к поражению дыхательной системы и пищеварительного тракта [1–3].

Современной тенденцией таргетной терапии муковисцидоза является восстановление структуры и функции белка CFRT, что позволяет пролонгировать жизнь больного, улучшить социальный статус и качество жизни [4].

Современные методы лечения муковисцидоза включают таргетную терапию CFTR-модуляторами. Данные препараты направлены на восстановление структуры и функции аномального белка CFTR. Для пациентов с генотипом F508del/F508del применяют два типа модуляторов: потенциаторы и корректоры. Потенциаторы улучшают функцию аномального белка CFTR, увеличивая его активность и стабильность. Они помогают клеткам лучше справляться с транспортом ионов хлора и воды. Корректоры компенсируют дефектную структуру белка, стабилизируя его и улучшая его функцию. Они также могут напрямую активировать CFTR, способствуя нормализации транспорта ионов. Комбинированное применение потенциаторов и корректоров позволяет более эффективно восстанавливать работу белка CFTR у пациентов с генотипом F508del/F08del. Это улучшает состояние дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта, а также снижает частоту и тяжесть осложнений, связанных с муковисцидозом [5–8].

На фармацевтическом рынке представлены следующие препараты: препарат, содержащий три действующих вещества – ивакафтор, тезакафтор и элексакафтор, воздействует на CFTR-белок: элексакафтор и тезакафтор увеличивают количество белка CFTR на клеточной поверхности, в то время как

ивакафтор улучшает работу этого белка; двухкомпонентный лекарственный препарат, комбинация действующих веществ – ивакафтора и лумакафтора [9].

Ранее, до открытия молекулярных причин болезни муковисцидоз лечили только симптоматически: у пациентов использовали препараты разжижающие секреты, антибактериальные, противовоспалительные средства, вспомогательную терапию: физиотерапию, массаж и лечебную физкультуру. Для пациентов с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы была эффективна терапия диетами с применением ферментов.

Муковисцидоз является одним из распространенных заболеваний наследственной природы. Так, по данным на 2023 г., в России частота заболеваемости муковисцидозом составляет 1 на 9000 новорожденных [10]. По информации регистра российских пациентов с муковисцидозом за 2021 г., в него вошли данные о 3969 детях с этим заболеванием из 82 регионов страны [11]; данный регистр формируется в нашей стране с 2011 года, что позволяет проводить анализ показателей здоровья пациентов с муковисцидозом, а также лечение, в том числе современное, включающее таргетную терапию [12]. Учитывая сочетание поражения большинства органов и систем у пациентов с данной патологией, которые нередко приводят к угрожаемым жизни состояниям и требуют постоянной и весьма дорогостоящей терапии, актуальным является вопрос изучения применения современных препаратов в разных группах больных и накопление практического опыта использования данных лекарственных средств.

Цель исследования – изучить эффективность применения таргетной терапии у пациента, страдающего муковисцидозом, на основе собственного клинического наблюдения.

Результаты и обсуждение

Пациент П., 15 лет, имеет клинический диагноз – диагноз основной: Е 84.8 – кистозный фиброз с другими проявлениями: муковисцидоз (кистозный фиброз), легочно-кишечная форма, тяжелое течение; хронический обструктивный бронхит, ДН 0-I степени; двусторонние бронхоэктазы; хронический полипозный риносинусит, вне обострения; хроническая панкреатическая недостаточность; цирроз печени с портальной гипертензией; белково-энергетическая недостаточность II степени. Микробиологический диагноз: хронический высеv *Achromobacter* spp. Генетический диагноз: F508del / F508del. Сопутствующие диагнозы: язвенная болезнь желудка; хронический гастродуоденит.

Из анамнеза известно, что с 1,5 месяцев пациенту был установлен диагноз муковисцидоз на основании клинической картины, повышения хлоридов пота – 31 и 121 мэкв/л в динамике. Подтверждение диагноза муковисцидоз получено на основании молекулярно-генетического анализ – обнаружена мутация deaf-508 гена

трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза в гомозиготном положении. На 1-м году жизни постоянно отмечалось расстройство стула (жидкий, светло-желтый, с участием непереваренной пищи, с зловонным запахом), прием ферментозаместительных препаратов частично улучшал пищеварение. В возрасте одного года диагностирован синусит (заложенность носа, отечность лица), лечились дома симптоматическими средствами. В 1,5 года (2011 г.) в терапию добавлены ингаляции дорназы-альфа. Потовая проба от июля 2011 г. – 124 ммоль/л (положительная). До 3-х лет регулярно наблюдается пульмонологом, получал базисную терапию (лечебное питание, ферменты, муколитики, витамины, гепатопротекторы, массаж грудной клетки). С 3 лет, когда пошел в детское дошкольное учреждение: отмечены частые длительные ОРВИ с затяжными бронхитами. С 5-летнего возраста перенес 23 пневмонии (получал соответствующую терапию: массивную антибактериальную, противогрибковую, муколитическую, ферментозаместительную). Неоднократно проходил обследование и лечение в федеральных клиниках. В июне 2022 г. консультирован в Научном медицинском исследовательском центре трансплантологии и искусственных органов имени В. И. Шумакова, даны рекомендации в связи с развившимся циррозом печени, по результатам обследования – трансплантация печени показана только при прогрессировании заболевания. В июле 2022 г. консультирован пульмонологом: даны рекомендации по продолжению базисной терапии с применением химиотерапевтических лекарственных препаратов для длительного внутривенного и ингаляционного введения (антибактериальных, противогрибковых, муколитических, отхаркивающих, ферментозаместительных), направленных на улучшение дренажной функции бронхов; а также проведение дополнительных обследований (ультразвуковое исследование (УЗИ) печени с фиброэластографией и лучевой методы диагностики). В декабре 2022 г. по Федеральному консилиуму ведущих специалистов было вынесено постановление о том, что пациенту необходим для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям незарегистрированный на территории Российской Федерации лекарственный препарат (элексакафтор+ тезакафтор + ивакафтор), в суточной дозе – 2 таблетки элексакафтор + тезакафтор + ивакафтор 100/50/75 утром + 1 таблетка ивакафтор 150 мг вечером. В марте 2023 г. в связи с невозможностью обеспечения 3-х компонентным препаратом (элексакафтор+ тезакафтор + ивакафтор), рекомендовано дообследование и решение вопроса о назначении 2-х компонентного препарата (ивакафтор+лумакафтор). Ребенок гомозигота F508del, комплексный аллель отсутствует. С августа 2023 г., с учетом наличия у ребенка цирроза печени, инициирована терапия двухкомпонентным лекарственным препаратом в дозировке 2 таблетки ивакафтор+лумакафтор 125/100 мг утром + 2 таблетки ивакафтор+лумакафтор 125/100 мг. Терапию переносил хорошо, без патологических реакций. Перед началом таргетной терапии обследован: электрокардиография (ЭКГ) – ЧСС 78 в минуту.

Эктопический правопредсердный ритм. Нормальное положение электрической оси сердца. УЗИ внутренних органов от 01.08.2023 г.: печень: правая доля – 12,2 см, левая доля – 6,2 см, структура однородная, эхогенность – норма. Воротная вена – норма (0,6 см). Селезеночная вена – норма, селезенка 10,9 x 4,5 см, структура однородная, эхогенность норма. Желчный пузырь: на месте желчного пузыря лоцируется гиперэхогенная структура размером 4 x 10 x 5 см – сморщенный, нефункционирующий желчный пузырь? Поджелудочная железа: не лоцируется (за газом). Почки: правая 9X33X9 см (положение правильное), левая 9,4 x 3,8 см (ротирована вокруг оси) – контуры, структура, размеры без особенностей. Мочевой пузырь: пустой. Заключение: явления цирроза, умеренная спленомегалия. нефункционирующий желчный пузырь? Функция внешнего дыхания (ФВД): от августа 2023 г.: нарушения бронхиальной проводимости не выявлено. Экспираторное сужение дыхательных путей – в пределах условной нормы. Резкое снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) – резкие нарушения в состоянии аппарата вентиляции. ЖЕЛ – 50,05%; объем форсированного выдоха-1 (ОФВ1) – 40,10%. Проба с бронхолитиком – выраженная достоверная положительная динамика. Достоверное увеличение объема легких, выраженная достоверная положительная динамика проходимости дыхательных путей. ЖЕЛ+13,4%, ЖЕЛ+4,8%, ОФВ1 + 17,3%. Потовая проба на аппарате «Нанодакт» 121 ммоль/NaCl – положительная от июля 2023 г. Показатели физического развития: рост 143 см, масса тела 33 кг, ИМТ 16,14.

В сентябре 2023 г. (через 1 месяц после начала таргетной терапии) проведено контрольное обследование на фоне терапии: ФВД от сентября 2023 г.: резкое нарушение проходимости дыхательных путей (ОФВ1 1,1 л – 44,58%). Проба с бронхолитиком положительная (выраженное достоверное увеличение объема легких, выраженная достоверная положительная динамика проходимости дыхательных путей, прирост ОФВ1 12,1%). Потовая проба на аппарате «Нанодакт» 127 ммоль/NaCl – положительная от сентября 2023 г. Физическое развитие: рост 143 см, масса тела 33 кг, ИМТ 16,14.

Через 6 месяцев от начала приема препарата (ивакафтор+лумакафтор) положительной динамики у пациента не наблюдалось, о чем свидетельствует контрольное обследование: ЭКГ от февраля 2024 г.: ЧСС 75 в минуту. Эктопический правопредсердный ритм. Нормальное положение электрической оси сердца. ФВД от февраля 2024 г.: резкое нарушение проходимости дыхательных путей (ОФВ1 1,0 л – 46,58%). Проба с бронхолитиком положительная (прирост ОФВ1 17,2%). Потовая проба на аппарате «Нанодакт» 128 ммоль/NaCl – положительная. УЗИ внутренних органов от февраля 2024 г.: косой вертикальный размер правой доли печени 10,6 см. Высота левой доли 6,3 см. Между левой и правой долями гиперэхогенная структура – фиброз? склероз? Желчный пузырь: на месте желчного пузыря лоцируется гиперэхогенная структура размерами примерно 5,3 x 1,0 см – сморщенный желчный пузырь? Поджелудочная железа за газом, селезенка:

размерами 11,1 x 4,8 см. Контуры ровные, четкие. Структура однородная. Эхогенность паренхимы не изменена. Почки: правая- положение обычное, размерами 9,1 x 3,9см. контуры, структуры без особенностей; левая – ротирована вокруг оси, размерами 9,5 x 4,2см. Контуры, структуры без особенностей мочевого пузыря пустой. Заключение: явления цирроза, умеренная спленомегалия. Сморщенный желчный пузырь? Показатели антропометрического развития на прежнем уровне, без динамики.

Заключение

Таким образом, у ребенка имеет место отсутствие положительной динамики на фоне приема двухкомпонентного препарата (ивакафтор+лумакафтор), что свидетельствует о необходимости перевода на трехкомпонентный препарат. Отсутствие положительного эффекта связано, вероятно, с длительным течением заболевания и декомпенсацией ряда органов и систем при данном заболевании.

Список литературы

1. López-Valdez J. A., Aguilar-Alonso L. A., Gándara-Quezada V., Ruiz-Rico G. E., Ávila-Soledad J. M., Reyes A. A., Pedroza-Jiménez F. D. Cystic fibrosis: current concepts // Boletín médico del Hospital Infantil de México. 2021. 78 (6). 584–596. DOI: 10.24875/BMHIM.20000372
2. Ley D., Turck D. Digestive outcomes in cystic fibrosis // Best practice & research. Clinical gastroenterology. 2022. 56-57. 101788. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101788
3. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. 2021-2022-2023 (24.09.2021): Утверждены Минздрава РФ. URL: https://disuria.ru/_id/11/1113_kr21E84MZ.pdf (Дата обращения: 21.07.2025).
4. Lopez A., Daly D., Vega-Hernandez G., MacGregor G., Rubin J. L. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del // Journal of cystic fibrosis. 2023. 22 (4). 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004
5. Сучкова П. А., Панова С. А., Лисенко О. Я., Раевский К. П. Муковисцидоз: новые тенденции в методах терапии // Архивъ внутренней медицины. 2025. 15 (4). 275–283. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-275-283
6. Горяинова А. В., Красовский С. А., Семькин С. Ю., Донников А. Е. Фенотипические проявления четырех впервые выявленных мутаций гена CFTR // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. 2020. 15 (2). 182–185. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15044
7. Черменский А. Г., Гембицкая Т. Е., Орлов А. В., Махмутова В. Р. Применение таргетной терапии лумакафтором / ромивакафтором у больных муковисцидозом // Медицинский совет. 2022. 16 (4). 98–106. DOI: 10.21518/2079 701X-2022-16-4-98-106
8. Морозова С. М., Малков И. А. Сравнение эффективности препаратов оркамби и трикафта в таргетной терапии муковисцидоза у детей // Российский педиатрический журнал. 2024. 27 (S4). 39.
9. Кондратьева Е. И., Красовский С. А., Старинова М. А., Воронкова А. Ю., Амелина Е. Л., Каширская Н. Ю., Авдеев С. Н., Куцев С. И. (ред.). Регистр пациентов

с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2022. 68 с.

10. Мазур О. Муковисцидоз // ГЕНОКАРТА: генетическая энциклопедия. 2019. URL: <https://www.genokarta.ru/disease/Mukoviscidoz> (Дата обращения: 18.07.2025).

11. Красовский С. А., Старинова М. А., Воронкова А. Ю., Амелина Е. Л., Каширская Н. Ю., Кондратьева Е. И., Назаренко Л. П. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2023. 81 с.

12. Кондратьева Е. И., Воронкова А. Ю., Каширская Н. Ю., Красовский С. А., Старинова М. А., Амелина Е. Л., Авдеев С. Н., Куцев С. И. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы // Пульмонология. 2023. 33 (2). 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181

References

1. López-Valdez J. A., Aguilar-Alonso L. A., Gándara-Quezada V., Ruiz-Rico G. E., Ávila-Soledad J. M., Reyes A. A., Pedroza-Jiménez F. D. Cystic fibrosis: current concepts // Boletín medico del Hospital Infantil de Mexico. 2021. 78 (6). 584–596. DOI: 10.24875/BMHIM.20000372

2. Ley D., Turck D. Digestive outcomes in cystic fibrosis // Best practice & research. Clinical gastroenterology. 2022. 56-57. 101788. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101788

3. Cystic fibrosis (mucoviscidosis): clinical guidelines. 2021-2022-2023 (24.09.2021): Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: https://disuria.ru/_Id/11/1113_kr21E84MZ.pdf (Accessed: 21.07.2025). (In Russian).

4. Lopez A., Daly D., Vega-Hernandez G., MacGregor G., Rubin J. L. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del // Journal of cystic fibrosis. 2023. 22 (4). 607–614. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.02.004

5. Suchkova P. A., Panova S. A., Lisenko O. Ya., Raevskij K. P. Cystic fibrosis: new trends in therapy methods // The Russian archives of internal medicine. 2025. 15 (4). 275–283. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-4-275-283 (In Russian).

6. Goryainova A. V., Krasovsky S. A., Semykin S. Yu., Donnikov A. E. Phenotypic manifestations of four newly identified mutations of the CFTR gene // Medical news of North Caucasus. 2020. 15 (2). 182–185. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15044 (In Russian).

7. Chermensky A. G., Gembitskaya T. E., Orlov A. V., Makhmutova V. R. The use of targeted therapy lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis // Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2022. 4. 98–106. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-98-106 (In Russian).

8. Morozova S. M., Malkov I. A. Comparison of the efficiency of orkambi and trikafta in targeted therapy for cystic fibrosis in children // Russian pediatric journal. 2024. 27 (S4). 39. (In Russian).

9. Kondratyeva E. I., Krasovsky S. A., Starinova M. A., Voronkova A. Yu., Amelina E. L., Kashirskaya N. Yu., Avdееv S. N., Kutsev S. I. (ed's) Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives. Moscow: MEDPRAKTIKA Publ., 2022. 68 p. (In Russian).

10. Mazur O. Cystic fibrosis // GENOCARTA: Genetic Encyclopedia. 2019. URL: <https://www.genokarta.ru/disease/Mukoviscidoz> (Accessed: 18.07.2025). (In Russian).

11. Krasovsky S. A., Starinova M. A., Voronkova A. Yu., Amelina E. L., Kashirskaya N. Yu., Kondratyeva E. I., Nazarenko L. P. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives 2021. Moscow: MEDPRAKTIKA Publ., 2023. 81 p. (In Russian).

12. Kondratyeva E. I., Voronkova A. Yu., Kashirskaya N. Yu., Krasovsky S. A., Starinova M. A., Amelina E. L., Avdeev S. N., Kutsev S. I. Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives // Pulmonologiya. 2023. 33 (2). 171–181. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181 (In Russian).

Информация об авторах

Ларина Наталья Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0005-5288-9088, Natalya.Larina@novsu.ru

Сеченева Людмила Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0003-2440-1597, lyudmila.secheneva@novsu.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.61-002.3:612.017

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).667-682

Поступила в редакцию / Received 17.09.2025

ГРНТИ 76.29.36+34.43.01

Специальность ВАК 3.3.8.

Принята к публикации / Accepted 31.10.2025

Научная статья

НАРУШЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ ОСТРОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

Холименко И. М.¹, Конопля А. А.², Холименко Н. М.¹, Шатохин М. Н.³, Кравцов А. Ю.²

¹ Курская областная многопрофильная клиническая больница (Курск, Россия)

² ООО «СТОМЕД» (Москва, Россия)

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
(Москва, Россия)

Аннотация. Цель настоящего исследования – выявить нарушения параметров врожденного иммунитета при остром серозном пиелонефрите в зависимости от триместра гестации. В исследование были включены 110 женщин, разделённых на группы. Основные группы исследования (по 15 женщин в каждой) составили беременные пациентки на первом триместре, втором и третьем с верифицированным диагнозом «Острый гестационный серозный пиелонефрит». В циркулирующей периферической крови были изучены параметры врожденного иммунитета: функционально-метаболическая активность нейтрофилов, цитокиновый спектр, состояние системы комплемента. У пациенток с острым пиелонефритом на 1-3 триместрах гестации выявлено, по сравнению с группой беременных пациенток без патологии почек, подавление активности и фагоцитарной интенсивности, увеличение кислород-зависимой активности нейтрофилов циркулирующей крови, повышение в плазме крови содержания C₅, C_{5a}-компонентов комплемента, снижение содержания C_{3a}-компонента и ингибиторов системы комплемента (фактор Н и C₁-инг.), повышение цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IFN γ , IL-4 и IL-10, что можно рассматривать как иммунное воспаление на системном уровне, более выраженное на 2 и 3 триместре беременности. Проведенное базисное лечение острого пиелонефрита не нормализует большинство исследованных измененных показателей врожденного иммунитета на данных триместрах. Итоги исследований дополняют имеющиеся данные об иммунопатогенезе развития острого пиелонефрита на каждом триместре гестации и являются основанием для пересмотра протоколов лечения у беременных женщин острого пиелонефрита.

Ключевые слова: острый гестационный пиелонефрит, нарушения параметров врожденного иммунитета

Для цитирования: Холименко И. М., Конопля А. А., Холименко Н. М., Шатохин М. Н., Кравцов А. Ю. Нарушения врожденного иммунитета при гестационном остром пиелонефрите // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 667–682. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).667-682

Research Article

DISTURBANCES OF INNATE IMMUNITY IN GESTATIONAL ACUTE PYELONEPHRITIS

Kholimenko I. M.¹, Konoplya A. A.², Kholimenko N. M.¹, Shatokhin M. N.³, Kravtsov A. Yu.²

¹ Kursk regional multidisciplinary clinical hospital (Kursk, Russia)

² Limited Liability Company "STOMED" (Moscow, Russia)

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

Abstract. The purpose of this study is to identify violations of the parameters of innate immunity in acute serous pyelonephritis depending on the trimester of gestation. The study included 110 women divided into groups. The main study groups (15 women in each) consisted of pregnant patients in the first, second and

third trimesters with a verified diagnosis of "Acute gestational serous pyelonephritis". In the circulating peripheral blood, the parameters of innate immunity were studied: functional and metabolic activity of neutrophils, cytokine spectrum, the state of the complement system. In patients with acute pyelonephritis in the 1st-3rd trimesters of gestation, compared with the group of pregnant patients without renal pathology, suppression of the activity and phagocytic intensity, an increase in the oxygen-dependent activity of circulating blood neutrophils, an increase in the content of C5, C5a complement components in blood plasma, a decrease in the content of the C3a component and inhibitors of the complement system (factor H and C1-*inh.*), an increase in the cytokines TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IFN γ , IL-4 and IL-10 were revealed, which can be considered as immune inflammation at the systemic level, more pronounced in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy. The basic treatment of acute pyelonephritis does not normalize most of the studied altered parameters of innate immunity in these trimesters. The results of the studies complement the existing data on the immunopathogenesis of the development of acute pyelonephritis in each trimester of gestation and are the basis for revising the treatment protocols for acute pyelonephritis in pregnant women.

Keywords: *acute gestational pyelonephritis, disturbances in the parameters of innate immunity*

For citation: Kholimenko I. M., Konoplya A. A., Kholimenko N. M., Shatokhin M. N., Kravtsov A. Yu. Disturbances of innate immunity in gestational acute pyelonephritis // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 667–682. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).667-682

Введение

Патология мочеполовой системы у беременных по данным ВОЗ составляют более 24%, при этом острый и хронический пиелонефрит занимает второе место в его структуре, составляя до 12%. Возникающий впервые инфекционный процесс в почках чаще является мономикробным, а качестве более частого возбудителя выступает кишечная палочка. При хроническом и осложненном пиелонефрите спектр возбудителей имеет более широкий характер: кроме кишечной палочки, протей, энтеробактер, клебсиелла, стафилококк, синегнойная палочка, энтерококк, чаще всего – ассоциация возбудителей [1, 2].

Гестационный пиелонефрит чаще возникает у первородящих женщин во второй половине беременности, пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, с экстрагенитальными заболеваниями с наличием очагов хронической инфекции. Пиелонефрит беременных значительно увеличивает риск развития фетоплацентарной недостаточности, тяжелой преэклампсии, гестационной артериальной гипертензии, патологии околоплодной среды, задержки роста плода, значительной вероятности преждевременных родов [3, 4].

Защита организма от патогенов является основной функцией иммунной системы, в которой участвуют как механизмы врожденного (при инфекционном начале, особенно остром, обеспечивают начало защиты), так и адаптивного иммунитета (отвечают за специфичность эффективность процесса и формирование иммунологической памяти). Состояние врожденного иммунитета беременной женщины формирует темпы развития, интенсивность и выраженность острого воспалительного процесса, запущенного патогенными микроорганизмами. Ведущую роль в реализации врожденного иммунитета, принимающего первый удар инфекционных агентов на местном и системном уровне, играют клетки миелоидного

происхождения (все лейкоциты, кроме лимфоцитов), цитокиновая и комплиментарная системы [5, 6].

Под действием группы молекул (паттернов), которые характерны только для бактерий, вирусов и других патогенов, происходит перестройка иммунной системы, которая способна не только элиминировать инфекционное начало, но и способствовать хронизации процесса с периодическими обострениями и формированию у беременных женщин вторичной иммунной недостаточности. Возникающие иммунопатологические реакции могут вызывать дестабилизацию всего гомеостаза и создавать неспособность организма при гестации к адекватному иммунному ответу, что может в свою очередь быть причиной патологии плода и новорожденных [7, 8].

Имеющиеся на настоящее время сведения об изменениях параметров врожденного иммунитета (как и адаптивного) при остром пиелонефрите на разные триместры гестации малочисленны, разрозненны, практически не освещены вопросы эффективности традиционного лечения. Дополнение такими сведениями будет служить основой для изменения подходов профильного традиционного лечения острого пиелонефрита на разные триместры беременности и возможного изменения подходов фармакотерапии данной патологии в зависимости от сроков гестации. Кроме этого, остаются вопросы по наличию наиболее значимых маркеров, отражающих грань между физиологическими и патологическими изменениями в организме беременных женщин с острым пиелонефритом в различные сроки течения беременности.

Цель исследования – выявить нарушения параметров врожденного иммунитета при остром пиелонефрите в зависимости от триместра гестации.

Материалы и методы исследования

Данное исследование проведено в соответствии действующими в Российской Федерации нормативными документами, регламентирующими порядок проведения исследований с привлечением добровольцев. От всех участников было получено добровольное информированное согласие. Выписка из протокола заседания независимого этического комитета № 2 от 17 февраля 2025.

В исследование были включены 110 женщин (средний возраст $25,1 \pm 4,3$), разделенных на группы. Первая группа сравнения состояла из 20 здоровых небеременных женщин. Кроме этого, в группы сравнения вошло 45 женщин в равных количествах на 1, 2 и 3 триместрах физиологической беременности без патологии почек.

Группы исследования (по 15 женщин в каждой) составили беременные пациентки на 1, 2 и 3 триместре с верифицированным диагнозом «Острый гестационный серозный пиелонефрит», подтвержденный клиническими и лабораторно-инструментальными методами обследования, рандомизированных по

возрасту, минимальному количеству сопутствующей патологии в стадии ремиссии, находившихся на лечении в урологическом отделении ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» в период 2018–2022 гг.

Критериями включения беременных с патологией почек в исследование: отсутствие акушерско-гинекологической патологии в анамнезе, первая одноплодная беременность, вовлечение в процесс одной почки, переносимость использованных в исследовании фармакологических препаратов, письменное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Критериями диагноза острого пиелонефрита у исследуемых беременных пациенток были: наличие синдрома системной воспалительной реакции (температура тела, озноб, частота дыхательных движений, пульс); местная реакция организма (боли в поясничной области); повышение уровня лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в общем анализе крови; лейкоцитурия в общем анализе мочи; бактериологическое исследование мочи с результатом более 10^4 КОЕ/мл.

Получение биологического материала (периферическая кровь), необходимого для определения лабораторных показателей, выполнялось до начала и в конце лечения при выписке из стационара с достигнутыми признаками клинического купирования болезни.

Всем пациенткам была назначена инфузионно-дезинтоксикационная и антибактериальная терапия цефалоспорины 4 поколения согласно клиническим рекомендациями и стандартам оказания медицинской помощи: внутривенно, капельно, два раза в сутки в течение 10 дней.

В плазме периферической крови уровень цитокинов: интерферон гамма (IFN γ), интерлейкинов (IL) 1 β (1 бета), 6, 8, 4, 10, 17, фактора некроза опухоли альфа (TNF α) определяли в биологическом материале методом твердофазного иммуноферментного анализа с детекцией продуктов реакции в диапазоне длин волн 405–630 нм. с использованием коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест». Компоненты системы комплемента (C₃, C_{3a}, C₄, C₅ и C_{5a}) и фактор Н определяли диагностическим набором ООО «Цитокин») с использованием двух принципов: гемолитического метода учета активации системы комплемента и ИФА-метода определения терминального комплекса, выявляемого специфическими антителами. Активность C₁-ингибитора определяли хромогенным методом по способности ингибировать C₁-эстеразу.

Для выявления функционально-метаболических свойств нейтрофилов их выделяли из периферической крови на градиенте плотности фиколл-урографина (d=1,077). Фагоцитарную активность оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ), а функциональную кислородзависимую – по спонтанному и стимулированному зимозаном тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-сп. и НСТ-ст.), индексу стимуляции (ИСН) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН) [9].

Статистическая обработка данных

При работе с данными применяли методы описательной статистики. Определяли точечные оценки среднего (M), стандартного отклонения (m). Анализ принадлежности зарегистрированных значений рассматриваемых показателей к нормальному закону распределения осуществляли согласно рекомендациям графически (визуально) и с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценку статистической значимости различий значений показателей в рассматриваемых группах, представленных количественными метриками, осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона. За пороговый уровень достоверности принимали уровень $p \leq 0,05$. В качестве инструментария применяли надстройку в Excel Atte Stat, версия 12.0.5 (Excel 2010).

Результаты

На 1, 2 и 3 триместре физиологической беременности в периферической крови, по сравнению со здоровыми женщинами, выявлено незначительное повышение абсолютного количества лейкоцитов, относительного нейтрофилов и моноцитов, кислород-зависимой активности нейтрофилов (увеличение НСТ-сп. и НСТ-ст.) при снижении содержания лимфоцитов и эозинофилов. Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФЧ, ФИ, ИАФ), ФРН и ИСН остались на уровне здоровых женщин (таблица 1).

При изучении лейкоформулы и функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови женщин с острым пиелонефритом на 1 триместре гестации выявлено, по сравнению с группой беременных пациенток без патологии почек, повышение количества лейкоцитов и относительного содержания нейтрофилов, лимфо- и эозинопения, ингибирование фагоцитарной активности (снижение ФИ, ИАФ, ФЧ) с одновременным дальнейшим повышением функциональной активности нейтрофилов циркулирующей крови (НСТ-сп., НСТ-ст., ФРН), при этом ИСН снижался. Базисное лечение пациенток с острым пиелонефритом на 1 триместре беременности привело исследованные показатели периферической крови до уровня группы пациенток с физиологической беременностью, за исключением содержания лимфоцитов, НСТ-сп. и ИСН (таблица 1).

У пациенток с острым пиелонефритом на 2 и 3 триместре беременности выявлено более существенное, по сравнению с женщинами с физиологической беременностью на тех же триместрах гестации, повышение уровня лейкоцитов, нейтрофилов, эозино- и лимфопения, снижение ИСН и фагоцитарной функции, при увеличении функциональной активности нейтрофилов (повышение НСТ-тестов и ФРН) (таблица 1).

Таблица 1. Лейкоформула и функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови при остром пиелонефрите на разные trimestры беременности (M±m)

Показатели, единицы измерения	Здоровые небеременные (n=20)	Беременные женщины без и с острым пиелонефритом, в т.ч.		
		без патологии почек (n=15)	острый пиелонефрит до лечения	острый пиелонефрит после лечения
			1 триместр	
1	2	3	4	5
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,2±0,6	7,2±0,7* ¹	13,6±1,2* ²	6,8±0,5* ³
Нейтрофилы, %	55,7±1,4	63,1±2,4* ¹	77,1±3,5* ²	66,5±2,4* ³
Лимфоциты, %	36,4±1,5	27,8±2,1* ¹	16,3±1,2* ²	22,2±1,3* ^{2,3}
Эозинофилы, %	2,9±0,06	2,6±0,1* ¹	1,4±0,2* ²	2,5±0,2* ³
Моноциты, %	3,3±0,2	5,1±0,3* ¹	4,9±0,2	4,8±0,3
ФЧ, абс.	7,3±0,2	7,0±0,3	6,0±0,2* ²	6,9±0,3* ³
ФИ, %	80,5±2,2	76,9±2,3	50,2±4,6* ²	76,4±4,8* ³
ИАФ	5,9±0,3	5,4±0,2	3,0±0,2* ²	5,3±0,6* ³
НСТ-сп., %	7,7±0,5	8,8±0,4* ¹	30,8±2,5* ²	10,4±1,2* ^{2,3}
НСТ-ст., %	26,2±2,2	30,9±1,8* ¹	61,3±4,5* ²	32,6±2,3* ³
ФРН, %	18,3±2,3	21,6±1,8	30,5±3,6* ²	22,6±1,4* ³
ИСН	3,3±0,1	3,5±0,1	2,0±0,1* ²	3,1±0,1* ^{2,3}
		2 триместр		
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,2±0,6	8,1±0,9* ¹	16,8±1,4* ⁵	7,0±1,3* ⁶
Нейтрофилы, %	55,7±1,4	65,9±2,3* ¹	77,2±3,0* ⁵	67,4±2,7* ⁶
Лимфоциты, %	36,4±1,5	25,4±1,8* ¹	16,1±1,4* ⁵	20,3±1,2* ^{5,6}
Эозинофилы, %	2,9±0,06	2,5±0,1* ¹	1,3±0,04* ⁵	1,9±0,08* ^{5,6}
Моноциты, %	3,3±0,2	5,2±0,3* ¹	4,9±0,2	5,3±0,2
ФЧ, абс.	7,3±0,2	6,5±0,2* ¹	6,1±0,1* ⁵	6,4±0,4
ФИ, %	80,5±2,2	72,5±2,0* ¹	53,3±2,7* ⁵	69,1±4,2* ⁶
ИАФ	5,9±0,3	4,7±0,2* ¹	3,4±0,2* ⁵	4,4±0,2* ⁶
НСТ-сп., %	7,7±0,5	9,3±0,5* ¹	31,8±2,2* ⁵	23,6±2,7* ^{5,6}
НСТ-ст., %	26,2±2,2	32,2±1,8* ¹	60,6±4,1* ⁵	48,5±4,1* ^{5,6}
ФРН, %	18,3±2,3	22,9±1,4* ¹	28,8± 2,7* ⁵	24,9±2,4
ИСН	3,3±0,1	3,5±0,2	1,9±0,06* ⁵	2,1±0,1* ^{5,6}
		3 триместр		
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,2±0,6	8,5±0,6* ¹	17,3±1,5* ⁸	7,8±1,0* ⁹
Нейтрофилы, %	55,7±1,4	66,2±2,5* ¹	78,9±3,1* ⁸	69,5±3,3* ⁹
Лимфоциты, %	36,4±1,5	26,3±1,3* ¹	17,7±1,2* ⁸	20,1±1,4* ^{8,9}
Эозинофилы, %	2,9±0,06	2,1±0,05* ¹	1,1±0,02* ⁸	1,6±0,05* ^{8,9}
Моноциты, %	3,3±0,2	4,7±0,1* ¹	4,4±0,3	4,8±0,3
ФЧ, абс.	7,3±0,2	6,4±0,2* ¹	5,0±0,1* ⁸	6,0±0,5* ⁹
ФИ, %	80,5±2,2	70,1±2,1* ¹	40,2±3,2* ⁸	69,5 ±4,3* ⁹
ИАФ	5,9±0,3	4,5±0,3* ¹	2,0±0,1* ⁸	4,2±0,3* ⁹
НСТ-сп., %	7,7±0,5	10,1±0,5* ¹	36,8±3,2* ⁸	12,8±1,5* ^{8,9}
НСТ-ст., %	26,2±2,2	33,7±2,1* ¹	68,3±5,1* ⁸	42,4±3,2* ^{8,9}
ФРН, %	18,3±2,3	23,6±2,3* ¹	32,1±1,5* ⁸	29,6±1,7* ⁹
ИСН	3,3±0,1	3,3±0,07	1,9±0,2* ⁸	1,5±0,1* ^{8,9}

Примечание: На этой и в таблицах 2, 3 звездочкой отмечены достоверные различия M (p < 0,05); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия

У женщин с острым пиелонефритом на 2 и 3 триместре беременности после проведенного традиционного лечения исследованные показатели периферической крови изменялись до уровня группы пациенток с физиологической беременностью, за исключением содержания лимфоцитов, эозинофилов, ИСН, НСТ-сп. и НСТ-ст. (таблица 1).

При физиологической беременности на все триместры гестации, по сравнению со здоровыми женщинами, выявлено повышение в плазме крови C_5 -компонента комплемента, а на 3 триместре еще и C_{5a} -компонента.

У пациенток с острым пиелонефритом на всех триместрах беременности, по сопоставлению с показателями пациенток с нормально протекающей беременностью без патологии почек, на момент поступления в клинику выявлены идентичные изменения параметров системы комплемента: снижение концентрации C_{3a} -компонента и ингибиторов (C_1 -инг., фактор Н) системы комплемента с увеличением уровня C_5 , C_{5a} -компонентов, при этом содержание C_3 и C_4 -компонентов комплемента остались без изменения (таблица 2).

После базисной терапии острого пиелонефрита на всех триместрах беременности большинство исследованных лабораторных параметров системы комплемента изменялись до уровня женщин с физиологической беременностью, но при этом концентрация компонента C_{3a} осталась повышенной, а на 2 и 3 триместре гестации содержание C_{3a} оказалось ниже значений женщин с нормально протекающей беременностью (таблица 2).

Изучение цитокинового профиля плазмы крови женщин без соматической патологии на 1 триместре физиологической беременности, по сравнению со здоровыми женщинами, выявило повышение содержания противовоспалительных (IL-10 и IL-4) и снижение провоспалительных (IL-17, TNF α , IL-8) интерлейкинов. Концентрация IL-1 β , IL-6 и IFN γ осталась без изменения. На 2 и 3 триместре гестации, по сравнению с 1 триместром, установлено снижение уровня IFN γ , IL-6, IL-8, TNF α , IL-1 β и повышение содержания IL-10 и IL-4 цитокинов (таблица 3).

Наличие острого пиелонефрита на всех триместрах гестации, по сравнению с физиологической беременностью на тех же сроках, более значительно увеличивает содержание всех исследованных интерлейкинов (таблица 3).

Проведенное базисное комплексное лечение острого пиелонефрита на 1 триместре гестации, по сравнению с беременными женщинами без пиелонефрита, доводило до их уровня концентрацию IFN γ , не влияло на содержание IL-17 и корригировало в их сторону, но не до их показателей, концентрацию остальных исследованных цитокинов. На 2 и 3 триместре гестации традиционная терапия острого пиелонефрита показала одинаковые результаты по сравнению с женщинами с физиологической беременностью без патологии почек на соответствующих триместрах гестации: содержание IL-10 осталось без изменений, остальные

параметры цитокинового профиля плазмы крови изменялись в их сторону, но не до их уровня (таблица 3).

Таблица 2. Система комплемента плазмы крови при остром пиелонефрите на разные триместры беременности ($M \pm m$)

Показатели. Единицы измерения	Здоровые небеременные (n=20)	Беременные женщины без и с острым пиелонефритом:		
		без патологии почек (n=15)	острый пиелонефрит до лечения	острый пиелонефрит после лечения
		1 триместр		
1	2	3	4	5
C ₃ , мг/дл	57,9±3,3	60,2±2,7	67,0±4,4	56,7±3,9 ^{*3}
C _{3a} , нг/мл	46,2±1,6	47,8±2,1	33,2±2,1 ^{*2}	37,4±3,3 ^{*2}
C ₄ , мг/дл	25,1±1,8	22,1±3,3	28,1±3,8	21,8±3,7
C ₅ , нг/мл	8,4±1,4	10,2±1,1 ^{*1}	21,6 ± 1,9 ^{*2}	9,6±1,5 ^{*3}
C _{5a} , нг/мл	3,7±0,2	4,1±0,3	5,9±0,3 ^{*2}	5,1±0,3 ^{*2,3}
C ₁ -инг., мкг/мл	260,4±10,3	245,6±11,7	197,2±10,9 ^{*2}	265,5±10,3 ^{*3}
Фактор Н, мкг/мл	144,1±8,2	149,8±8,7	116,3±9,4 ^{*2}	137,8±6,4 ^{*3}
		2 триместр		
C ₃ , мг/дл	57,9±3,3	63,1±2,1	65,5±2,1	62,6±5,1
C _{3a} , нг/мл	46,2±1,6	50,1±2,2	39,3±3,1 ^{*5}	40,2±2,9 ^{*5}
C ₄ , мг/дл	25,1±1,8	25,8±2,4	28,9±2,2	29,6±1,3
C ₅ , нг/мл	8,4±1,4	11,3±1,6 ^{*1}	22,4±2,4 ^{*5}	10,9±0,9 ^{*6}
C _{5a} , нг/мл	3,7±0,2	4,8±0,2 ^{*1}	7,2±0,6 ^{*5}	5,3±0,2 ^{*5,6}
C ₁ -инг., мкг/мл	260,4±10,3	254,7±8,8	232,3±11,8 ^{*5}	266,9±12,6 ^{*6}
Фактор Н, мкг/мл	144,1±8,2	146,5±9,1	125,2±8,9 ^{*5}	130,3±9,4
		3 триместр		
C ₃ , мг/дл	57,9±3,3	64,9±3,0	66,1±2,4	58,9±4,6
C _{3a} , нг/мл	46,2±1,6	51,3±2,4	40,9±2,9 ^{*8}	36,6±2,9 ^{*8}
C ₄ , мг/дл	25,1±1,8	26,5±2,0	29,7±1,9	28,3±1,9
C ₅ , нг/мл	8,4±1,4	12,4±1,9 ^{*1}	23,8±3,2 ^{*8}	10,9±0,5 ^{*9}
C _{5a} , нг/мл	3,7±0,2	5,1±0,4 ^{*1}	7,3±1,1 ^{*8}	6,2±0,3 ^{*8,9}
C ₁ -инг., мкг/мл	260,4±10,3	251,4±10,9	228,4±10,1 ^{*8}	277,5±12,8 ^{*8,9}
Фактор Н, мкг/мл	144,1±8,2	166,2±7,1	129,6±11,8 ^{*8}	136,3±9,5 ^{*8}

Из 27 изученных лабораторных параметров врожденного иммунитета у женщин с физиологической беременностью без патологии почек оказались измененными от показателей здоровых женщин на 1 триместре гестации 13 (48,1%) значений, на 2 и 3 по 21(77,8%), у пациенток с острым пиелонефритом во время беременности при госпитализации в стационар были изменены от групп женщин с физиологической беременностью без патологии почек соответственно по всем триместрам гестации – 24 (88,9%) лабораторных параметра врожденного иммунитета.

Таблица 3. Цитокиновый профиль плазмы крови при остром пиелонефрите на разные триместры беременности (M±m)

Показатели. Единицы измерения	Здоровые небеременные (n=20)	Беременные женщины без и с острым пиелонефритом:		
		без патологии почек (n=15)	острый пиелонефрит до лечения	острый пиелонефрит после лечения
			(n=15)	
			1 триместр	
1	2	3	4	5
TNFα	5,9±0,9	4,7±0,4 ^{*1}	40,6±4,3 ^{*2}	9,1±1,8 ^{*2,3}
IL -1β	3,9±0,2	3,7±0,2	17,2±3,5 ^{*2}	3,1±0,2 ^{*2,3}
IL -6	2,2±0,3	2,1±0,07	11,3±1,6 ^{*2}	3,1±0,2 ^{*2,3}
IL -8	2,1±0,2	1,8±0,1 ^{*1}	5,3±0,3 ^{*2}	3,2±0,2 ^{*2,3}
IL-17	7,7±0,3	6,7±0,4 ^{*1}	11,4±1,3 ^{*2}	13,4±1,8 ^{*2}
IL-4	0,32±0,02	0,8±0,02 ^{*1}	2,6±0,3 ^{*2}	1,8±0,2 ^{*2,3}
IL -10	2,8±0,2	4,3±0,2 ^{*1}	13,7±1,7 ^{*2}	20,9±1,6 ^{*2,3}
IFNγ	0,36± 0,04	0,32±0,02	1,3±0,07 ^{*1,2}	0,35±0,03 ^{*3}
2 триместр				
TNFα	5,9±0,9	3,3±0,2 ^{*1,2}	47,2±5,8 ^{*5}	29,9±1,5 ^{*5,6}
IL -1β	3,9±0,2	3,1±0,3 ^{*1,2}	14,4±3,2 ^{*5}	3,8±0,3 ^{*5,6}
IL -6	2,2±0,3	1,7±0,08 ^{*1,2}	15,7±1,4 ^{*5}	8,8±0,6 ^{*5,6}
IL -8	2,1±0,2	1,4±0,08 ^{*1,2}	6,3±0,9 ^{*5}	3,6±0,5 ^{*5,6}
IL-17	7,7±0,3	6,1±0,7 ^{*1}	39,4±4,1 ^{*5}	28,4±3,1 ^{*5,6}
IL-4	0,32±0,02	1,1±0,08 ^{*1,2}	11,2±1,2 ^{*5}	8,1±1,1 ^{*5,6}
IL -10	2,8±0,2	5,0±0,3 ^{*1,2}	16,3±2,5 ^{*5}	16,2±1,5 ^{*5}
IFNγ	0,36± 0,04	0,25±0,03 ^{*1,2}	1,5±0,04 ^{*5}	0,5±0,05 ^{*5,6}
3 триместр				
TNFα	5,9±0,9	3,4±0,2 ^{*1,2}	41,2±3,2 ^{*8}	20,3±1,2 ^{*8,9}
IL -1β	3,9±0,2	3,2±0,3 ^{*1,2}	15,1±3,8 ^{*8}	6,3±0,2 ^{*8,9}
IL -6	2,2±0,3	1,5±0,8 ^{*1,2}	17,5±2,6 ^{*8}	14,1±0,8 ^{*8,9}
IL -8	2,1±0,2	1,5±0,1 ^{*1,2}	6,4±0,7 ^{*8}	5,1±0,5 ^{*8,9}
IL-17	7,7±0,3	5,8±1,1 ^{*1}	42,8±4,4 ^{*8}	34,7±3,4 ^{*8,9}
IL-4	0,32±0,02	1,4±0,1 ^{*1,2}	15,2±2,3 ^{*8}	10,4±2,7 ^{*8,9}
IL -10	2,8±0,2	5,2±0,3 ^{*1,2}	17,7±2,4 ^{*8}	20,9±1,6 ^{*8}
IFNγ	0,36± 0,04	0,23±0,02 ^{*1,2}	1,7±0,2 ^{*8}	0,76±0,06 ^{*8,9}

Примечание: единицы измерения – пг/мл

По завершению базисного лечения пиелонефрита в 1 триместре беременности из измененных параметров, по отношению к показателям группы женщин с физиологической беременностью без патологии почек, нормализованы оказались – 13 (54,2%), улучшены, но не до целевых значений беременных женщин с отсутствием пиелонефрита – 10 (41,7%) и 1 (4,1%) показатель остался без изменения. Во 2 триместре гестации после базисной терапии из измененных показателей нормализовано – 9 (37,5%), скорректировано – 13 (54,2%) и остались на уровне начала лечения – 2 (8,3%). После проведенного лечения в 3 триместре беременности из

нарушенных значений нормализовано – 7 (29,2%), улучшено – 15 (62,5%), не изменилось – 2 (8,3%).

Анализируя полученные результаты по изучению параметров врожденного иммунитета на системном уровне, можно констатировать о наличии у женщин с физиологической беременностью без патологии почек незначительно выраженной иммуносупрессии. Результаты в группах пациенток с острым серозным пиелонефритом свидетельствуют о наличии иммунного воспаления на всех сроках гестации. Выполненная базисная терапия нормализовала 54,2% нарушенных до ее начала показателей врожденного иммунитета у женщин с острым пиелонефритом в 1 триместре беременности, менее эффективным оказалось традиционное лечение острого пиелонефрита во 2 и 3 триместрах, где соответственно было нормализовано 37,5% и 29,2% измененных показателей. что свидетельствует о необходимости изменения принципов базисного лечения острого пиелонефрита беременных.

Обсуждение

При проникновении инфекционного начала в организм происходит мобилизация иммунной системы посредством взаимодействия с патогеном. Имунокомпетентные клетки имеются почти во всех тканях и являются первой линией защиты. Запуск иммунных процессов начинается с макрофагов вследствие наличия в структуре рецепторов, распознающих молекулы патогенов. После распознавания и активации макрофагально-фагоцитирующая система начинает выделять провоспалительные цитокины, которые в свою очередь запускают каскадные реакции другие структуры врожденного иммунитета. Цитокины стимулируют эмиграцию лейкоцитов из периферической крови в очаг воспаления. Самые мобильные из них — нейтрофилы, реализующие процесс фагоцитоза, затем наступает очередь проникновения в очаг воспаления моноцитов, которые дифференцируясь в макрофаги, выполняют как фагоцитарные, так и регуляторные функции, дополнительно стимулируют через пролиферацию клеток репарационные процессы. Одновременно в очаге воспаления начинают действовать гуморальные факторы: синтезируются белки острой фазы, активируется система комплемента, появляются бактерицидные субстанции, наконец вовлекаются в защитные реакции другие типы клеток, такие как эпителий слизистых, сосудистый эндотелий, клеточные структуры печени, кожи [10, 11]

В виде гуморальной части врожденный иммунитет представлен бактерицидными пептидами, системой комплемента, цитокиновой сетью, подчиняющихся принципам каскада и сети. По сетевому принципу работают цитокины, когда одновременно функционируют различные части системы через тесную взаимозаменяемость, взаимное влияние и взаимосвязь. Система комплемента работает по принципу каскадности через последовательное вовлечение ее компонентов при активации. Значительно то,

что эффекты каскадных реакций проявляются как на промежуточных стадиях, так и в конце активационного пути [12, 13].

В наших исследованиях выявлено наличие у женщин с физиологической беременностью без патологии почек не ярко выраженной иммуносупрессии, о чем свидетельствует, по сравнению со здоровыми женщинами, снижение, особенно на 2 и 3 триместре гестации, в периферической крови лимфоцитов и эозинофилов, концентрации IFN γ и провоспалительных (IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-17, IL-8) цитокинов, при повышении противовоспалительных (IL-4 и IL-10). При остром серозном пиелонефрите беременных установлены значительные изменения, в сравнении с показателями женщин с физиологической беременностью и отсутствием соматической патологии, большинства исследованных параметров врожденного иммунитета: в периферической крови – выраженное повышение содержания лейкоцитов, нейтрофилов, C₅, C_{5a}-компонентов комплемента, всех исследованных цитокинов, снижение лимфоцитов, эозинофилов, C_{3a}-компонента и ингибиторов системы комплемента, подавление активности и фагоцитарной интенсивности с одновременным дальнейшим увеличением кислород-зависимой активности нейтрофилов циркулирующей крови. Полученные результаты можно рассматривать как иммунное воспаление на системном уровне. Особенно важно то, что проведенное базисное лечение острого пиелонефрита не нормализует многие измененные лабораторные показатели врожденного иммунитета на 2 и 3 триместре гестации, что свидетельствует об отсутствии полноценной нормализации иммунного воспаления на системном уровне.

При нормальном функционировании нейтрофилы активно, и в тоже время адекватно, реагирует на любой патоген, качественно осуществляют защиту, что в полной мере относится и к острому пиелонефриту беременных. Нарушение функции нейтрофилов при их дефиците, нарушении метаболической активности, процесса фагоцитоза приводит к нарушению полноценной элиминации патогенов, в результате чего может и наблюдается вялое и продолжительное течение воспалительного процесса, отсутствие положительной реакции на стандартное лечение, хронизация с частыми рецидивами заболевания, развитие сепсиса. Крайне важным также для организма является процесс своевременного удаления «лишних» нейтрофилов из очага воспаления и кровотока, так как их гиперактивация при этом может привести к развитию аутоиммунного или хронического иммунозависимого процесса [14–16].

В процессе воспаления цитокины синтезируются в его очаге, воздействуют практически на все клетки, участвующие в этом процессе, осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и адаптивным иммунитетом. Изменения в физиологическом цитокиновом балансе вносят существенный вклад в патологию, так как защитная роль провоспалительных интерлейкинов проявляется в основном при их локальной работе в очаге воспаления, при этом избыточное генерализованное производство этих медиаторов приводит к органным дисфункциям.

При несостоятельности местных защитных реакций цитокины попадают в циркуляцию и их действие проявляется на системном уровне, что приводит к развитию острофазового ответа в организме [17–19].

При беременности с самого начала наступают структурно-функциональные перестройки во всех системах жизнеобеспечения женщины, в том числе в иммунной системе. Успешность физиологической гестации зависит от баланса про- и противовоспалительных цитокинов. При нормальном течении беременности это соотношение смещается в сторону превалирования иммуносупрессорных Th-2 цитокинов: IL-10, IL-5, IL-4, RAIL-1, TGF- β . Нарушение такой перестройки медиаторного соотношения может служить причиной осложненного течения беременности, так сдвиг в сторону Th1-цитокинов (IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IFN γ , IL-6, IL-8, IL-2). может существенно влиять на течение гестации [20, 21].

Система комплемента при остром гестационном пиелонефрите взаимодействует с другими активируемыми гуморальными механизмами, вовлекает их в реакцию иммунного воспаления. При длительной и избыточной продукции промежуточных компонентов системы комплемента, они на клеточных мембранах в составе иммунных комплексов могут инициировать развитие иммунопатологии. Освобождающиеся при активации комплемента фрагменты C_{4a}, C_{3a} и C_{5a} являются активными хемотаксическими и сосудорасширяющими факторами и могут участвуют в реакциях воспаления и гиперчувствительности [22–24].

Более глубокое исследование изменений факторов врожденного иммунитета в ходе развития почечного воспаления у женщин на различных триместрах беременности позволит объяснить причины особенностей течения болезни, делать точные прогнозы и, возможно, поменять принципы назначения медикаментозного лечения.

Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют о нарушениях в системе врожденного иммунитета, которые можно рассматривать как иммунное воспаление на системном уровне при остром серозном пиелонефрите на всех стадиях гестации. Комплексная базисная фармакотерапия пиелонефрита нормализовала большую часть измененных до лечения лабораторных показателей врожденного иммунитета у пациенток на 1 триместре беременности, но оказалось недостаточно эффективной на 2 и 3 триместре, что свидетельствует о необходимости пересмотра принципов базисного лечения острого пиелонефрита при беременности.

Список литературы

1. Лаухтина Е. А., Еникеев Д. В., Шпикина А. Д., Иноятов Ж. Ш., Тараткин М. С., Аляев Ю. Г. Современные аспекты диагностики пиелонефрита беременных // Вопросы урологии и андрологии. 2020. 8 (2). 5–10.

2. Tofte N., Nielsen A. C. Y., Trøstrup H., Andersen C. B., Von Linstow M., Hansen B., Biering-Sørensen F., Høiby N., Moser C. Chronic urinary tract infections in patients with spinal cord lesions – biofilm infection with need for long-term antibiotic treatment // *Acta pathologica, microbiologica, et immunologica scandinavica (APMIS)*. 2017. 125 (4). 385–391. DOI: 10.1111/apm.12685
3. Григорьева О. А., Беженарь В. Ф. Хроническая болезнь почек и беременность: междисциплинарная оценка гестационных рисков и осложнений (обзор литературы) // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2023. 72 (1). 71–80. DOI: 10.17816/JOWD114857
4. Valent A. M., Peticca K., Di Matteo A., Banks S., Shah R., Chernicky L., Weitz B., Armistead C., Hill J. Towers C., Lewis D., Magann E. F., Chauhan S. P., Van Hook J. W. Pyelonephritis in pregnancy: prediction of prolonged hospitalization and maternal morbidity using prognostic scoring systems // *American journal of perinatology*. 2017. 34 (12). 1212–1218. DOI: 10.1055/s-0037-1602418
5. Степанькова Е. А., Сухорукова А. О. Пиелонефрит и беременность // *Трудный пациент*. 2021. 19 (1). 27–30.
6. Прокопенко Е. И., Никольская И. Г., Ватазин А. В., Ветчинникова О. Н. Хроническая болезнь почек и беременность: монография. Москва: Буки Веди, 2018.
7. Галкина Д. Е., Макаренко Т. А., Окладников Д. В. Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022. 77 (1). 13–24. DOI: 10.15690/vramn1507
8. Prabhu Das M., Piper J. M., Jean-Philippe P., Lachowicz-Scroggins M. Immune regulation, maternal infection, vaccination, and pregnancy outcome // *Journal of women's health*. 2021. 30 (2). 199–208. DOI: 10.1089/jwh.2020.8854
9. Зинкин В. Ю., Годков В. Г. Способ оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человек // *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2004. 2. 27–31.
10. Гудима Г. О., Хаитов Р. М. Гуморальный ВИЧ-специфический иммунный ответ // *Физиология и патология иммунной системы*. 2018. 22 (10). 3–42.
11. Nicolle L. E. Update in adult urinary tract infection // *Current infectious disease reports*. 2011. 13 (6). 552–560. DOI: 10.1007/s11908-011-0212-x
12. Сидорова И. С., Никитина Н. А., Унанян А. Л., Агеев М. Б., Кокин А. А. Система комплемента при физиологической беременности // *Акушерство и гинекология*. 2021. 6. 14–20. DOI: 10.18565/aig.2021.6.14-20
13. Choudhry N., Li K., Zhang T., Wu K-Y., Yun Song Y., Farra C. A., Wang N., Liu C.-F., Peng Q., Wu W., Sacks S. H., Zhou W. The complement factor 5a receptor 1 has a pathogenic role in chronic inflammation and renal fibrosis in a murine model of chronic pyelonephritis // *Kidney international*. 2016. 90 (3). 540–554. DOI: 10.1016/j.kint.2016.04.023
14. Шатохин М. Н., Конопля А. И., Холименко И. М., Беспрозванный В. И., Маврин М. Ю. Иммунные нарушения при остром пиелонефрите. Ч. I // *Урология*. 2019. 5. 144–149. DOI: 10.18565/urology.2019.5.144-149
15. Выговская Л. А. Современные представления о роли иммунологических факторов в патогенезе, диагностике, прогнозировании и профилактике развития внутриутробной инфекции (обзор литературы). Сообщение 1: Особенности состояния иммунитета и неспецифической резистентности организма беременных с урогенитальной инфекцией // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2014. 6 (36). 86–96.
16. Conti N., Torricelli M., Voltolini C., Vannuccini S., Clifton V. L., Bloise E., Petraglia F. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition // *European journal*

of obstetrics & gynecology and reproductive biology. 2015. 188. 34–38. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.02.034

17. Каганова М. А., Спиридонова Н. В. Баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов плодных оболочек при доношенной беременности и дордовом излитии околоплодных вод // Акушерство и гинекология. 2024. 3. 57–62. DOI: 10.18565/aig.2023.293

18. Потапнев М. П. Цитокиновый шторм: причины и последствия // Иммунология. 2021. 42 (2). 175–188.

19. Каштальян О. А., Ушакова Л. Ю. Цитокины как универсальная система регуляции // Медицинские новости. 2017. 9. 3–7.

20. Hayes B. W., Abraham S. N. Innate immune responses to bladder infection // Microbiology spectrum. 2016. 4 (6). DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0024-2016

21. Крутиков Е. С., Житова В. А. Факторы иммунной защиты в патогенезе инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы) // Нефрология. 2020. 24 (5). 9–17. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-9-17

22. Сидорова И. С., Никитина Н. А., Унанян А. Л., Агеев М. Б., Кокин А. А. Система комплемента при физиологической беременности // Акушерство и гинекология. 2021. 6. 14–20. DOI: 10.18565/aig.2021.6.14-20

23. Girardi G., Lingo J. J., Fleming S. D., Regal J. F. Essential role of complement in pregnancy: from implantation to parturition and beyond // Frontiers in immunology. 2020. 11. 1681. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01681

24. Pierik E., Prins J. R., Van Goor H., Dekker G. A., Daha M. R., Seelen M. A. J., Scherjon S. A. Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: a potential target to treat preeclampsia? // Frontiers in immunology. 2020. 10. 3098. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03098

References

1. Laukhtina E. A., Enikeev D. V., Shpikina A. D., Inoyatov Zh. Sh., Taratkin M. S., Alyaev Yu. G. Modern aspects of diagnosing pyelonephritis in pregnant women // Questions of urology and andrology. 2020. 8 (2). 5–10. (In Russian).

2. Tofte N., Nielsen A. C. Y., Trøstrup H., Andersen C. B., Von Linstow M., Hansen B., Biering-Sørensen F., Høiby N., Moser C. Chronic urinary tract infections in patients with spinal cord lesions – biofilm infection with need for long-term antibiotic treatment // Acta pathologica, microbiologica, et immunologica scandinavica (APMIS). 2017. 125 (4). 385–391. DOI: 10.1111/apm.12685

3. Grigorieva O. A., Bezhenar V. F. Chronic kidney disease and pregnancy: interdisciplinary assessment of gestational risks and complications (literature review) // Journal of obstetrics and women's diseases. 2023. 72 (1). 71–80. DOI: 10.17816/jowd114857 (in Russian).

4. Valent A. M., Peticca K., Di Matteo A., Banks S., Shah R., Chernicky L., Weitz B., Armistead, C., Hill J. Towers C., Lewis D., Magan E. F., Chauhan S. P., Van Hook J. W. Pyelonephritis in pregnancy: prediction of prolonged hospitalization and maternal morbidity using prognostic scoring systems // American journal of perinatology. 2017. 34 (12). 1212–1218. DOI: 10.1055/s-0037-1602418

5. Stepankova E. A., Sukhorukova A. O. Pyelonephritis and pregnancy // Difficult patient. 2021. 19 (1). 27–30. (In Russian).

6. Prokopenko E. I., Nikolskaya I. G., Vatazin A. V., Vetchinnikova O. N. Chronic kidney disease and pregnancy: monograph. Moscow: Buki Vedi Publ., 2018. (In Russian).

7. Galkina D. E., Makarenko T. A., Okladnikov D. V. Immunological aspects of normal and pathological pregnancy // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022. 77 (1). 13–24. DOI: 10.15690/vramn1507 (In Russian).
8. Prabhu Das M., Piper J. M., Jean-Philippe P., Lachowicz-Scroggins M. Immune regulation, maternal infection, vaccination, and pregnancy outcome // Journal of women's health. 2021. 30 (2). 199–208. DOI: 10.1089/jwh.2020.8854
9. Zinkin V. Yu., Godkov V. G. Method for assessing oxygen-dependent metabolism of human neutrophil granulocytes // Clinical and laboratory diagnostics. 2004. 2. 27–3. (In Russian).
10. Gudima G. O., Khaitov R. M. Humoral HIV-specific immune response // Physiology and pathology of the immune system. 2018. 22 (10). 3–42.
11. Nicolle, L. E. Update in adult urinary tract infection // Current infectious disease reports. 2011. 13 (6). 552–560. DOI: 10.1007/s11908-011-0212-x
12. Sidorova I. S., Nikitina N. A., Unanyan A. L., Ageev M. B., Kokin A. A. Complement system during physiological pregnancy // Obstetrics and gynecology. 2021. 6. 14–20. DOI: 10.18565/aig.2021.6.14-20 (In Russian).
13. Choudhry N., Li K., Zhang T., Wu K-Y., Yun Song Y., Farra C. A., Wang N., Liu C.-F., Peng Q., Wu W., Sacks S. H., Zhou W. The complement factor 5a receptor 1 has a pathogenic role in chronic inflammation and renal fibrosis in a murine model of chronic pyelonephritis // Kidney international. 2016. 90 (3). 540–554. DOI: 10.1016/j.kint.2016.04.023
14. Shatokhin M. N., Konoplya A. I., Kholimenko I. M., Besprozvanny V. I., Mavrin M. Yu. Immune disorders in acute pyelonephritis. part I // Urology. 2019. 5. 144–149. DOI: 10.18565/urology.2019.5.144-149 (In Russian).
15. Vygovskaya L. A. Modern concepts of the role of immunological factors in the pathogenesis, diagnosis, prognosis and prevention of intrauterine infection (literature review) message 1. Features of the state of immunity and non-specific resistance of the body of pregnant women with urogenital infection // Reproductive health. Eastern Europe. 2014. 6 (36). 86–96. (In Russian).
16. Conti N., Torricelli M., Voltolini C., Vannuccini S., Clifton V. L., Bloise E., Petraglia F. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition // European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. 2015. 188. 34–38. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.02.034
17. Kaganova M. A., Spiridonova N. V. Balance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines of the fetal membranes during full-term pregnancy and preterm rupture of membranes // Obstetrics and Gynecology. 2024. 3. 57–62. DOI: 10.18565/aig.2023.293 (In Russian).
18. Potapnev M. P. Cytokine storm: causes and consequences // Immunology. 2021. 42 (2). 175–188.
19. Kashtalyan O. A., Ushakova L. Yu. Cytokines as a universal regulatory system // Medical news. 2017. 9. 3–7. (In Russian).
20. Hayes B. W., Abraham, S. N. Innate immune responses to bladder infection // Microbiology spectrum. 2016. 4 (6). DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0024-2016
21. Krutikov E. S., Zhitova V. A. Factors of immune defence in the pathogenesis of urinary tract infections: A literature review // Nephrology 2020. 24 (5). 9–17. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-9-17 (In Russian).
22. Sidorova I. S., Nikitina N. A., Unanyan A. L., Ageev M. B., Kokin A. A. Complement system during physiological pregnancy // Obstetrics and gynecology. 2021. 6. 14–20. DOI: 10.18565/aig.2021.6.14-20 (In Russian).

23. Girardi G., Lingo J. J., Fleming S. D., Regal J. F. Essential role of complement in pregnancy: from implantation to parturition and beyond // *Frontiers in immunology*. 2020. 11. 1681. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01681

24. Pierik E., Prins J. R., Van Goor H., Dekker G. A., Daha M. R., Seelen M. A. J., Scherjon S. A. Dysregulation of complement activation and placental dysfunction: a potential target to treat preeclampsia? // *Frontiers in immunology*. 2020. 10. 3098. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03098

Информация об авторах

Холименко Иван Михайлович – кандидат медицинских наук, врач-уролог, Курская областная многопрофильная клиническая больница (Курск, Россия), ORCID: 0000-0003-2945-6821, kholimenko@yandex.ru

Конопля Алексей Александрович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением, Медицинский центр ООО «СТОМЕД» (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-5040-7499, kanabis03101980@yandex.ru

Холименко Никита Михайлович – врач-гинеколог, Курская областная многопрофильная клиническая больница (Курск, Россия), ORCID: 0009-0005-7147-7249, kholimenko@yandex.ru

Шатохин Максим Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-1285-7357, sh.77@mail.ru

Кравцов Алексей Юрьевич – врач-уролог, Медицинский центр ООО «СТОМЕД» (Москва, Россия), ORCID: 0009-0005-3503-8150, kraftsoff@mail.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.452:616-073.756.8

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).683-687

Поступила в редакцию / Received 08.10.2025

ГРНТИ 76.29.37+76.13.25

Специальность ВАК 3.3.8.

Принята к публикации / Accepted 12.11.2025

Научная статья

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ДАННЫХ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ СПОНТАННОГО РАЗРЫВА ОПУХОЛИ НАДПОЧЕЧНИКА

Цветкова Н. В.¹, Случанко Е. И.²

¹ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова (Псков, Россия)

² Псковский государственный университет (Псков, Россия)

Аннотация. Новообразования надпочечников являются третьей по частоте причиной возникновения кровоизлияний и гематом в паранефральном пространстве. Спонтанное кровоизлияние в надпочечники – это редкое потенциально опасное для жизни состояние, представляющее собой, острую кровопотерю из-за разрыва сосуда в надпочечниках, сопровождающиеся кровотечением и формированием забрюшинных гематом. В статье представлен клинический случай диагностики спонтанного разрыва опухоли левого надпочечника у пациентки 38 лет. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением выявила обширную левую забрюшинную гематому объемом 1300 см³. Благодаря хирургическому лечению в объеме лапаротомии, удалению организованной гематомы забрюшинного пространства слева, левосторонней адреналэктомии и тщательному наблюдению пациентка была выписана на десятый день госпитализации без каких-либо осложнений.

Ключевые слова: новообразования надпочечников, разрыв надпочечника, забрюшинная гематома, забрюшинное кровоизлияние, мультиспиральная компьютерная томография

Для цитирования: Цветкова Н. В., Случанко Е. И. Оценка результативности данных мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике спонтанного разрыва опухоли надпочечника // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 683–687. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).683-687

Research Article

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY DATA IN THE DIAGNOSIS OF SPONTANEOUS ADRENAL TUMOR RUPTURE

Tsvetkova N. V.¹, Sluchanko Ye. I.²

¹ Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) named after N. P. Napalkov (Pskov, Russia)

² Pskov State University (Pskov, Russia)

Abstract. Adrenal neoplasms are the third most common cause of hemorrhages and hematomas in the paranephric space. Spontaneous adrenal hemorrhage is a rare, potentially life-threatening condition characterized by acute blood loss due to vascular rupture within the adrenal gland, accompanied by active bleeding and the formation of retroperitoneal hematomas. This article presents a clinical case of diagnosing a spontaneous rupture of a left adrenal tumor in a 38-year-old female patient. Contrast-enhanced multislice computed tomography revealed an extensive left-sided retroperitoneal hematoma with a volume of 1300 cm³. Owing to timely surgical management, including laparotomy, removal of the organized left retroperitoneal

hematoma, left adrenalectomy, and careful postoperative monitoring, the patient was discharged on the tenth day of hospitalization without any complications.

Keywords: *adrenal neoplasms, adrenal rupture, retroperitoneal hematoma, retroperitoneal hemorrhage, multislice computed tomography*

For citation: Tsvetkova N. V., Sluchanko Ye. I. Assessment of the effectiveness of multislice computed tomography data in the diagnosis of spontaneous adrenal tumor rupture // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 683–687. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).683-687

Введение

Новообразования надпочечников являются третьей по частоте причиной возникновения кровоизлияний и гематом в паранефральном пространстве. Наиболее часто в литературе описаны спонтанные разрывы кист, гемангиом надпочечников, феохромоцитом, метастазов в надпочечник рака легкого, молочной железы, меланомы [1, 2].

Основной клинической задачей, стоящей при выявлении опухолей надпочечников, является исключение их гормональной активности и злокачественности. Малоизученными и не систематизированными остаются осложнения течения опухолей надпочечников в связи с редкостью их встречаемости и сложностью дифференциальной диагностики в момент ургентной ситуации [1, 3].

Спонтанное кровоизлияние в надпочечники – это редкое потенциально опасное для жизни состояние, представляющее собой острую кровопотерю из-за разрыва сосуда в надпочечниках, сопровождающиеся кровотечением и формированием забрюшинных гематом [4, 5]. В зависимости от степени и скорости кровотечения, его клинические проявления могут значительно различаться. Неспецифические признаки и симптомы основных заболеваний часто мешают быстрому распознаванию и правильному лечению, что может привести к надпочечниковому кризу, шоку и смерти. Хотя уровень смертности варьируется в зависимости от тяжести основного заболевания, вызвавшего кровотечение, надпочечниковое кровоизлияние составляет 15% случаев смерти [2, 6].

Цель работы – определение оценки результативности данных мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике спонтанного разрыва опухоли надпочечника.

Описание клинического случая

Пациентка, 38 лет, госпитализирована в СПб ГБУЗ «Елизаветинскую больницу» в августе 2025 г. с жалобами на сильные боли в левой половине живота и поясничной области, выраженную общую слабость. Из анамнеза заболевания известно, что в 2018 г. была впервые выявлена аденома левого надпочечника.

В клиническом анализе крови гемоглобин составил 64 г/л, эритроциты $3,3 \times 10^{12}/л$, гематокрит 30%.

По данным компьютерной томографии органов брюшной полости (рисунок 1) в левом забрюшинном пространстве выявлено кистозное образование размерами 116 x 144 x 158 мм с наличием в структуре единичных кальцинатов и гиперденстных неоднородных участков плотностью + 65Hu и размерами до 75 x 108 x 67 мм, вероятно представляющих собой сгустки крови. Предположительно образование исходит из надпочечника т. к. левый надпочечник располагается в толще образования и расстояние между его ножками увеличено. Образование интимно прилежит и компримирует селезенку, желудок, поджелудочную железу и левую почку. Левая почка смещена книзу, ее ворота располагаются на уровне межпозвонкового диска L3–L4. В области переднего, заднего паранерального пространства и в паранефральной клетчатке вокруг почки определяется свободно расположенное жидкостное содержимое плотность +40...+50Hu, распространяющееся в полость таза и частично пропотеваящего в клетчатку левого латерального канала. Убедительных признаков экстравазации контрастного препарата не выявлено.

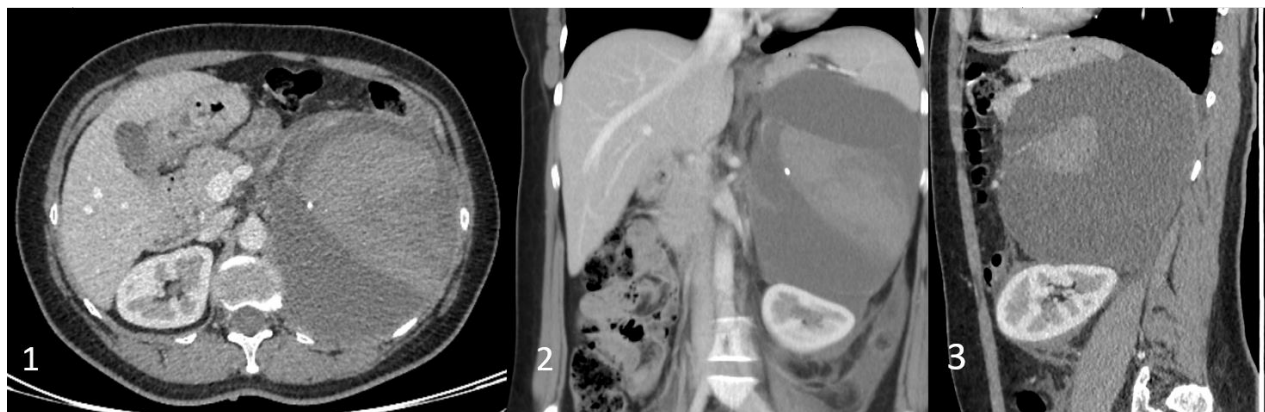


Рисунок 1. Пациентка П. 38 лет, МСКТ органов брюшной полости 21.08.2025 (венозная фаза), забрюшинное образование слева, смещающее левую почку и сдавливающее селезенку: 1. аксиальная проекция, 2. корональная проекция, 3. сагитальная проекция

Таким образом, сопоставление данных анамнеза, клинической картины и данных МСКТ позволило выявить наличие у пациентки спонтанного разрыва опухоли надпочечника с формированием забрюшинной гематомы и развитием постгеморрагической анемии.

После проведения предоперационной подготовки пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, удаление организовавшейся гематомы забрюшинного пространства слева, левосторонняя адреналэктомия. При ревизии органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлена массивная организованная забрюшинная гематома, идущая из нижнего этажа брюшной полости и распространяющаяся до селезеночного изгиба ободочной кишки и нижнего полюса селезенки. Выполнено опорожнение гематомы. Получено 1300мл лизированной крови со сгустками, но свежей крови не выявлено. Затем была

выделена капсула, идущая от поддиафрагмального пространства слева до капсулы левой почки и произведена адреналэктомия вместе с капсулой гематомы.

На 8-е сутки после операции на контрольной компьютерной томографии признаков экстравазации контрастного препарата и забрюшинных образований не выявлено. В клиническом анализе крови гемоглобин составил 97 г/л, эритроциты $3,7 \times 10^{12}/л$, гематокрит 39%.

Заключение

Таким образом, применение МСКТ является основой для выбора правильного алгоритма дифференциальной диагностики опухолевых образований надпочечника с формированием забрюшинной гематомы и лечебной тактики этих пациентов.

Список литературы

1. Непомнящая С. Л., Федоров Е. А., Краснов Л. М., Реброва Д. В., Семилетова Ю. В., Павликова И. А., Бахтиярова А. Р., Данилин В. Н., Дмитриченко В. В., Кулешов О. В., Алексеев М. А., Придвижкина Т. С., Логинова О. И. Клинические случаи диагностики и лечения опухолей надпочечников, осложненных разрывов и осложнений забрюшинной гематомы // Эндокринная хирургия. 2024. 18 (1). 29–39. DOI: 10.14341/serg12823
2. Hammond N. A., Lostumbo A., Adam S. Z., Remer E. M., Nikolaidis P., Yaghmai V., Berggruen S. M., Miller F. H. Imaging of adrenal and renal hemorrhage // Abdominal imaging. 2015. 40 (7). 2747–2760. DOI: 10.1007/s00261-015-0453-5
3. Пиголкин Ю. И., Должанский О. В., Пальцева Е. М., Шилова М. А., Федоров Д. Н., Боева С. Е. Судебно-медицинская оценка травматических и спонтанных разрывов органов при поражении опухолью // Судебно-медицинская экспертиза. 2017. 2 (17). 49–56. DOI: 10.17116/sudmed201760249-56
4. Бельцевич Д. Г., Мельниченко Г. А., Кузнецов Н. С., Трошина Е. А., Платонова Н. М., Ванушко В. Э., Юкина М. Ю., Молашенко Н. В. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инцидентов надпочечников // Эндокринная хирургия. 2016. 10 (4). 31–42. DOI: 10.14341/serg2016431-42
5. Белобородов В. А. «Двухфазный» разрыв опухоли надпочечника // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005. 54 (5). 79–81
6. Лисицын А. А., Земляной В. П., Великанова Л. И., Шафигуллина З. Р. Гормонально-активный адренокортикальный рак левого надпочечника, осложненный спонтанным разрывом опухоли // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2020. 35 (2). 30–33.

References

1. Nepomnyashchaya S. L., Fedorov E. A., Krasnov L. M., Rebrova D. V., Semiletova Yu. V., Pavlikova I. A., Bakhtiyarova A. R., Danilin V. N., Dmitrichenko V. V., Kuleshov O. V., Alekseev M. A., Pridvizhkina T. S., Loginova O. I. Clinical cases of diagnosis and treatment of adrenal tumors complicated by rupture and complications of retroperitoneal

hematoma // Endocrine surgery. 2024. 18 (1). 29–39. DOI: 10.14341/serg12823 (In Russian).

2. Hammond N. A., Lostumbo A., Adam S. Z., Remer E. M., Nikolaidis P., Yaghamai V., Berggruen S. M., Miller F. H. Imaging of adrenal and renal hemorrhage // Abdominal imaging. 2015. 40 (7). 2747–2760. DOI: 10.1007/s00261-015-0453-5

3. Pigolkin Yu. I., Dolzhansky O. V., Pal'tseva E. M., Shilova M. A., Fedorov D. N., Boeva S. E. Forensic medical assessment of traumatic and spontaneous organ ruptures in tumor involvement // The forensic medical evaluation of traumatic and spontaneous ruptures of the organs affected by the tumours // Sudebno-meditsinskaia ekspertiza. 60 (2). 49–56. DOI: 10.17116/sudmed201760249-56 (In Russian).

4. Beltsevich D. G., Melnichenko G. A., Kuznetsov N. S., Troshina E. A., Platonova N. M., Vanushko V. E., Yukina M. Yu., Molashenko N. V. Clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists on the differential diagnosis of adrenal incidentalomas // Endocrine Surgery. 2016. 10 (4). 31–42. DOI: 10.14341/serg2016431-42 (In Russian).

5. Beloborodov V. A. "Biphase" break of the tumor of the adrenal gland // Siberian medical journal (Irkutsk). 2005. 5 (5). 79–81. (In Russian).

6. Lisitsyn A. A., Zemlyanoy V. P., Velikanova L. I., Shafigullina Z. R. Hormonally active adrenocortical cancer of the left adrenal gland, complicated by a spontaneous rupture of the tumor // Bulletin of Dagestan state medical academy. 2020. 35 (2). 30–33. (In Russian).

Информация об авторах

Цветкова Надежда Васильевна – врач-рентгенолог, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова (Псков, Россия), ORCID: 0000-0001-5751-6604, nadya.cvetkova@mail.ru

Случанко Евгения Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Псковский государственный университет (Псков, Россия), ORCID: 0000-0002-9571-3163, evgenija-sluchanko@rambler.ru

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.7:615.82

DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).688-697

Поступила в редакцию / Received 18.09.2025

ГРНТИ 76.29.40+76.35.49

Специальность ВАК 3.1.33.

Принята к публикации / Accepted 21.11.2025

Научная статья

МЕТОД АДАПТИРУЕМОЙ МАНУАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА

Пантелеев Е. В., Матвеев С. В.

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)*

Аннотация. Мануальная терапия в реабилитационном лечении пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника является одним из самых эффективных методов, который позволяет восстановить активность пациента в короткие сроки безоперационным путём. Разработка метода мануальной терапии, применимого для реабилитационного лечения большинства пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника с различными клинкоморфологическими проявлениями заболевания без риска постманипуляционных осложнений. На основе анализа биомеханики опорно-двигательной, вертебральной и экстравертебральной систем был разработан метод проприоцептивной нейромышечной мануальной терапии, позволяющий проводить реабилитационное лечение у большинства таких пациентов при различных клинкоморфологических проявлениях заболевания без риска постманипуляционных осложнений. Метод применён в реабилитации пациентов с вертеброгенными болевыми, мышечно-тоническими, туннельными и ирритативными синдромами. Результаты исследования демонстрируют значительное улучшение клинического и субъективного состояния пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника при использовании разработанного способа проприоцептивной нейромышечной мануальной терапии. Предлагаемый метод проприоцептивной нейромышечной мануальной терапии показал высокую эффективность и может применяться в реабилитационном лечении у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника при различных клинкоморфологических проявлениях без высокого риска постманипуляционных осложнений.

Ключевые слова: *дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, вертеброгенный мышечно-тонический синдром, радикулярный синдром, реабилитация, болевой синдром, мануальная терапия*

Для цитирования: Пантелеев Е. В., Матвеев С. В. Метод адаптируемой мануальной терапии в персонализации реабилитационного лечения у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника // Вестник НовГУ. 2025. 4 (142). 688–697. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).688-697

ADAPTABLE MANUAL THERAPY METHOD IN PERSONALIZING REHABILITATION TREATMENT FOR PATIENTS WITH DEGENERATIVE-DYSTROPHIC SPINAL DISEASES

Panteleev E. V., Matveev S. V.

Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Abstract. Manual therapy in the rehabilitation of patients with degenerative-dystrophic spinal diseases is one of the most effective methods, allowing for rapid restoration of patient activity through non-surgical means. To develop a manual therapy method applicable for the rehabilitation treatment of most patients with degenerative-dystrophic spinal diseases, accounting for various clinical and morphological manifestations of the disease without risk of post-manipulation complications. Based on the analysis of the biomechanics of the musculoskeletal, vertebral, and extravertebral systems, a proprioceptive neuromuscular manual therapy method was developed. This method enables rehabilitation of most of these patients across different clinical and morphological presentations without post-manipulation complications. The method was applied in the rehabilitation of patients with vertebrogenic pain, musculo-tonic, tunnel, and irritative syndromes. The results demonstrate significant improvement in both clinical and subjective outcomes in degenerative-dystrophic spine diseases patients using the developed proprioceptive neuromuscular manual therapy method. The proposed proprioceptive neuromuscular manual therapy method has shown high effectiveness and can be used in the rehabilitation of patients with degenerative-dystrophic spinal diseases across different clinical and morphological manifestations without a high risk of post-manipulation complications.

Keywords: *degenerative-dystrophic spinal diseases, vertebrogenic musculo-tonic syndrome, radicular syndrome, rehabilitation, pain syndrome, manual therapy*

For citation: Panteleev E. V., Matveev S. V. Adaptable manual therapy method in personalizing rehabilitation treatment for patients with degenerative-dystrophic spinal diseases // Vestnik NovSU. 2025. 4 (142). 688–697. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.4(142).688-697

Введение

Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника (ДДЗП) и связанные с ними жалобы и клинические проявления относятся к одной из наиболее важных проблем современной медицины, приводящих к инвалидизации населения трудоспособного возраста (по статистике Всемирной организации здравоохранения до 80% населения в возрасте от 30 до 50 лет) [1–3]. Это обусловлено стабильно высоким количеством больных трудоспособного возраста, зачастую неудовлетворительными результатами консервативной терапии и частыми рецидивами жалоб после хирургического лечения [4–6].

В структуре заболеваемости взрослого населения нашей страны поясничный остеохондроз составляет 48–52% [7, 8]. Временная утрата трудоспособности, обусловленная не компрессионными синдромами остеохондроза, составляет 40% неврологических заболеваний. В общей структуре инвалидности от заболеваний костно-суставной системы дегенеративные заболевания позвоночника составляют 20,4% и занимают первое место (41,1%) среди причин первичной инвалидности [9, 10]. Пациенты с клинически значимыми проявлениями остеохондроза позвоночника составляют 51,2 случаев на 1000 населения. Компрессионные и некомпрессионные

формы остеохондроза начинают диагностироваться с 15–19 лет (2,6 случая на 1000 населения данной возрастной категории), а уже к 30 годам клинические проявления остеохондрозом диагностируются у 1,1% населения, к 59 годам – у 82,5% населения [11, 12].

Наиболее частой причиной развития остеохондроза позвоночника является постоянное воздействие на него сил механической природы, которые амортизируют именно межпозвонковые диски [13, 14]. При слабости соединительной ткани возникает статическая недостаточность позвоночника, определяющая его уязвимость, а механическая дисфункция, в свою очередь, вызывает дегенерацию межпозвонковых дисков, – основного анатомического субстрата остеохондроза позвоночника [15, 16].

Таким образом, дегенерацию межпозвонкового диска, развивающуюся при остеохондрозе позвоночника, правильнее рассматривать как многофакторное моноэтиологическое заболевание: сочетание разнообразных условий порождает и поддерживает специфическую причину дегенерации – биомеханические изменения вначале в позвоночно-двигательном сегменте (ПДС), а в последствие, во всем костно-мышечном аппарате позвоночника и всего осевого скелета.

На сегодняшний день существуют различные способы лечения ДДЗП. Наиболее распространенным методом является хирургическое лечение (задние декомпрессивные операции с стабилизацией или без, передние декомпрессивные и стабилизирующие операции, микродискэктомия, транспедикулярная фиксация позвоночно-двигательного сегмента и т.д.). Однако, стоит отметить, что такое лечение сопряжено с повышенной травматичностью, а также достаточно высоким риском послеоперационных осложнений, рецидива жалоб и клинических проявлений ДДЗП [17, 18].

В настоящее время для лечения ДДЗП (сопровождающихся болевыми синдромами, мышечными спазмами, нарушениями осанки, сколиотической деформацией позвоночника и т.д.) применяются различные виды мануальной медицины. К данному виду лечения следует отнести различные виды медицинского массажа, мануальной терапии и остеопатии. Одним из видов мануальной терапии является нейромышечная терапия, которая представляет собой специфическое давление или движения пальцами и ладонями врача на ткани пациента. Она относится к так называемым мягкотканым или мягким методикам мануальной терапии, всё возрастающая популярность и использование которых уже являются мировой тенденцией. За последнее время проведено несколько рандомизированных исследований, демонстрирующих высокую эффективность метода, планируется дальнейшее изучение его отсроченных результатов [19, 20].

Большинство методик мануальной терапии имеют противопоказания при наличии таких осложнений ДДЗП, как грыжа межпозвонкового диска, стеноз позвоночного канала и т.д. Эти противопоказания вызваны необходимостью осуществлять жёсткие форсированные локальные манипуляции как раз в том месте,

где имеются данные осложнения и которые являются центром жалоб, что может привести к острой компрессии сосудисто-нервных структур внутри позвоночного канала при деблокировании заинтересованного позвоночно-двигательного сегмента. При этом эффективность мануальной терапии не вызывает сомнений, но риск вероятных осложнений ведёт к поиску и выработки метода, который при сохранении всех плюсов от лечения мог бы избежать риска осложнений.

Цель исследования – разработка метода мануальной терапии, применимого для реабилитационного лечения большинства пациентов с ДДЗП с различными клинико-морфологическими проявлениями заболевания без риска постманипуляционных осложнений.

Материалы и методы

Метод применён в реабилитационном лечении групп пациентов с ДДЗП с болевым, мышечно-тоническим, туннельным, радикулярным и ирритативным синдромами, в том числе при наличии межпозвонковых грыж и стенозов позвоночного канала. Протокол состоял из курсов мануальной терапии продолжительностью от 5 до 10 сеансов в зависимости от индивидуальной реакции пациента на лечение и степени тяжести заболевания. Каждый сеанс проводился квалифицированными специалистами с соблюдением правил безопасности и профессиональной этики. В большинстве случаев достигнута положительная динамика в виде купирования вышеназванных синдромов, восстановления трудоспособности. Ни в одном случае не зарегистрировано постманипуляционных осложнений. Получен патент на изобретение RU 2 795 732 от 11.05.2023.

Критерии включения пациентов: наличие подтвержденного диагноза ДДЗП; симптомы и жалобы, соответствующие диагностированным формам заболевания (болевые, мышечно-тонические, туннельные, радикулярные и ирритативные синдромы); возможность активного участия в терапии.

Критерии исключения пациентов: с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, препятствующими проведению стандартных методик мануальной терапии; имеющие противопоказания к выполнению физических нагрузок и массажных процедур.

Для реализации поставленной цели были использованы следующие подходы и техники.

1. Клиническая оценка состояния пациентов для определения локализации болезненных зон, уровня мышечного тонуса, наличия функциональных нарушений и наиболее распространённых симптомов заболевания.
2. Создание модели взаимодействия элементов опорно-двигательной системы.
3. Формирование основ метода проприоцептивной нейромышечной терапии (использование техники ручной активации рецепторов, выполнение специальных техник пассивного растягивания, массажа и ручных манипуляций).

4. Описание последовательности действий врача.

5. Оценка эффективности разработанной методики (динамика основных жалоб пациентов и их качества жизни).

6. Анализ полученных результатов на основании изменений объективных показателей здоровья пациентов в исходном состоянии и конечных результатов лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

На основе эмпирических клинических наблюдений сложилось представление о вертебральной и экстравертебральной опорно-двигательной системе как единой биомеханической системе, формирующей осанку человека и регулируемой мышечным тонусом с обратной связью с осанкой. Сам позвоночник представляет собой своеобразный цеп, где подвижность одного звена (ПДС) достаточно ограничена, а вместе они осуществляют значительную амплитуду движений как при сгибании–разгибании, так и при ротации. При спазме паравертебральных мышц возникает нарушение подвижности ПДС, изменяется осанка, возникают локальные спазмы, становящиеся экстравертебральными. Используя принцип цепи, единения всех частей целого, возможно воздействовать на поражённый сегмент вне очагово, за счёт других частей системы, без рисков локальных осложнений. При этом стоит учитывать, что локальный спазм мелких глубоких паравертебральных мышц приводит, как правило, к спазму длинных и поверхностных мышц с протяжённым прикреплением к позвонкам и поясам конечностей, что приводит к локальному спазму в этих местах прикрепления, формируя, таким образом «точку–ключ», как правило, на высоте дуги изменения оси позвоночника, которая находится вне локации первичного очага, прямое воздействие на который рискованно. Таким образом, мы приходим к необходимости воздействия на весь позвоночник с возможным вовлечением поясов конечностей, что позволит избежать прямого воздействия на потенциально опасный сегмент.

В основе методики должна находиться миорелаксация максимально щадящим способом. На наш взгляд таковой является проприоцептивная нейромышечная терапия, которая представляет собой наложение рук последовательно на все паравертебральные мышцы с получением мышечного отклика со стороны пациента с дальнейшей манипуляцией микродвижениями пальцев рук для миорелаксации до необходимого мышечного ответа. После прохождения всех мышц позвоночного столба осуществляется мягкая мобилизация до траста в точках-ключах, без форсирования в остальных. В завершении процедуры необходима тотальная релаксация трапециевидных мышц для усиления общей миорелаксации (особенность иннервации мышц – верхние шейные сегменты + каудальные ядра черепно-мозговых нервов).

Таким образом, был разработан метод лечения ДДЗП, включающий проведение манипуляций с мышцами пациента относительно мест их крепления при помощи механического воздействия руками врача-реабилитолога, диагностику мышечного отклика и выполнение манипуляций в суставах. Манипуляции выполняют путем последовательного наложения и передвижения ладоней и пальцев на позвоночник от крестца к основанию черепа. При этом пациента располагают в положении на животе, механическое воздействие осуществляют на остистые отростки посередине, затем около позвоночника с одной и с другой стороны. После этого посегментарно на уровне каждого позвоночного сегмента от основания черепа к крестцу первым и вторым пальцами рук. Далее основания ладоней устанавливают посегментарно паравертебрально, при этом одна ладонь на вышележащий сегмент, другая – на нижележащий, наперекрест с осуществлением ротации по оси и последующим толчком, последовательно, начиная с верхнегрудного и заканчивая пояснично-крестцовым отделом позвоночника, определяя при этом релаксацию мышц. После этого пациента перекадывают в положение на спину, пальцы врача-реабилитолога располагают по задней поверхности шеи с двух сторон посегментарно паравертебрально от 7-го к 1-му позвонку с тракцией по оси позвоночника до ощущения релаксации мышц пациента, а манипуляции в суставах выполняют, при необходимости, до ощущения свободного расслабленного вращения.

Выполнение манипуляций с мышцами пациента относительно мест их крепления путем последовательного наложения и передвижения пальцев и ладоней рук по остистым отросткам от крестца до основания черепа обеспечивает релаксацию поверхностных трапецевидной и широчайшей мышцы спины. Манипуляции в процессе последовательного наложения и передвижения пальцев и ладоней рук паравертебрально с одной и другой стороны от крестца к основанию черепа обеспечивают релаксацию мышц–разгибателей спины.

Манипуляции посегментарно на уровне каждого позвоночного сегмента от основания черепа к крестцу первым и вторым пальцами рук обеспечивают релаксацию глубоких межпозвонковых мышц, а последовательная посегментарная ротация основаниями ладоней, установленных наперекрест паравертебрально на выше- и нижележащий сегменты обеспечивает ликвидацию локального мышечного спазма, последующий толчок – блокады межпозвонковых суставов на протяжении всего позвоночника.

При установке пальцев рук врача–реабилитолога, осуществляемых в положении пациента на спине от 7-го до 1-го шейного позвонка паравертебрально с 2-х сторон, происходит релаксация мышц шеи в рефлексогенной зоне, которая приводит к общей миорелаксации, а последующая тракция по оси позвоночника дополняет ликвидацию локального мышечного спазма.

При наличии локального мышечного спазма в поясе или сегменте конечности гомолатеральной локальному вертебральному мышечному спазму с миофиксацией

в суставе производятся манипуляции путем последовательного наложения ладоней и пальцев по длине сегмента конечностей, обеспечивающие ликвидацию локального мышечного спазма с последующим вращением конечности в суставе в одну и другую сторону до ощущения свободного вращения, обеспечивающим ликвидацию миофиксации сустава.

Заключение

Применяемые техники позволили получить полную миорелаксацию посредством целенаправленных манипуляций и стимулирования естественных механизмов регуляции мышечного тонуса. Применение метода на практике подтвердило его высокую эффективность. Лечение показало значительное улучшение общего самочувствия, снижение интенсивности болевых ощущений и повышение работоспособности пациентов. В ходе проводимых сеансов не был зарегистрирован ни один случай серьезных осложнений, что подчеркивает безопасность и целесообразность применения данного метода в широкой медицинской практике. Таким образом, предлагаемый метод проприоцептивной нейромышечной мануальной терапии может эффективно и безопасно применяться в реабилитационном лечении у пациентов с ДДЗП при различных клинко-морфологических проявлениях без высокого риска постманипуляционных осложнений.

Список литературы

1. Ардашев И. П., Восьмиренко Б. Н., Семенов В. В., Ардашева Е. И., Штернис Т. А., Калицкая У. Б., Ягодкина Т. В. Микродискэктомия в лечении грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника // Политравма. 2019. 1. 54–57.
2. Байков Е. С., Крутько А. В., Лукинов В. А., Сангинов А. Д., Леонова О. Н. Эффективность системы прогнозирования результатов хирургического лечения пациентов с грыжами поясничных межпозвонковых дисков // Хирургия позвоночника. 2020. 17 (1). 87–95. DOI: 10.14531/ss2020.1.87-95
3. Бывальцев В. А., Калинин А. А., Коновалов Н. А. Минимально инвазивная хирургия позвоночника: этапы развития // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2019. 83 (5). 92–100. DOI: 10.17116/neiro20198305192
4. Гизатуллин Ш. Х., Битнер С. А., Кристостуров А. С., Волков И. В., Курносенко В. Ю., Дубинин И. П. Минимально-инвазивная эндоскопическая фораминальная декомпрессия при дегенеративном сколиозе взрослых: клиническое наблюдение и обзор литературы // Хирургия позвоночника. 2019. 16 (4). 54–62. DOI: 10.14531/ss2019.4.54-62
5. Коновалов Н. А., Назаренко А. Г., Асютин Д. С., Зеленков П. В., Оноприенко Р. А., Королишин В. А., Черкиев И. У., Мартынова М. А., Закиров Б. А., Тимонин С. Ю., Косырькова А. В., Пименова Л. Ф., Погосян А. Л., Батыров А. А. Современные методы лечения дегенеративных заболеваний межпозвонкового диска. Обзор литературы // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2016. 80 (4). 102–108. DOI: 10.17116/neiro2016804102-108

6. Михайлов Д. А., Пташников Д. А., Масевнин С. В., Смекаленков О. А., Заборовский Н. С. Изолированная декомпрессивная фораминотомия как фактор развития нестабильности в позвоночно-двигательном сегменте у пожилых больных с дегенеративным сколиозом // Хирургия позвоночника. 2019. 16 (4). 45–53. DOI: 10.14531/ss2019.4.45-53
7. Никитин А. С., Камчатнов П. Р. Консервативное лечение больных с дегенеративным люмбальным стенозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019. 119 (6). 32–41. DOI: 10.17116/jnevro201911906132
8. Подчуфарова Е. В., Яхно Н. Н. Боль в спине. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 356 с.
9. Челпаченко О. Б., Жердев К. В., Фисенко А. П., Яцык С. П., Дьяконова Е. Ю., Бутенко А. С., Челпаченко О. Е. Нарушение баланса туловища при деформациях позвоночника и нестабильности тазобедренных суставов // Детская хирургия. 2020. 24 (2). 89–95. DOI: 10.18821/1560-9510-2020-24-2-89-95
10. Шпагин М. В., Яриков А. В., Назмеев И. А., Горелов С. А., Фраерман А. П. Опыт денервации дугоотросчатых суставов поясничного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника. 2019. 16 (1). 57–62. DOI: 10.14531/ss2019.1.57-62
11. Яруллина И. Х., Садыкова Г. А., Осинцев В. М. Мануальная медицина мышечно-скелетных болей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021. 3. 53–58.
12. Anand N., Agraval A., Burger E. L., Ferrero E., Fogelson J. L., Kaito T., LaGrone M. O., Le Huec J. C., Lee J. H., Mudiya R., Sasao Y., Sembrano J. N., Trobisch P. D., Yang S.-H. The prevalence of the use of MIS techniques in the treatment of adult spinal deformity (ASD) amongst members of the Scoliosis Research Society (SRS) in 2016 // Spine deformity. 2019. 7 (2). 319–324. DOI: 10.1016/j.jspd.2018.08.014
13. Dayanir I. O., Birinci T., Mutlu E. K., Akcetin M. A., Akdemir A. O. Comparison of three manual therapy techniques as trigger point therapy for chronic nonspecific low back pain a randomized controlled pilot trial // The journal of alternative and complementary medicine. 2020. 26 (4). 291–299. DOI: 10.1089/acm.2019.0435
14. Андреева Т. Е., Петрова Р. В., Симкачева А. Р., Кузьмина Н. В. Физическая реабилитация пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника с использованием лечебно-диагностического комплекса David back concept // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2023. 5 (4). 301–311. DOI: 10.36425/rehab595912
15. Pourahmadi M., Sahebalam M., Bagheri R. Effectiveness of proprioceptive neuromuscular facilitation on pain intensity and functional disability in patients with low back pain: a systematic review and meta-analysis // Archives of bone and joint surgery. 2020. 8 (4). 479–501. DOI: 10.22038/abjs.2020.45455.2245
16. Gao P., Tang F., Liu W., Mo Y. The effects of proprioceptive neuromuscular facilitation in treating chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis // Journal of back and musculoskeletal rehabilitation. 2022. 35 (1). 21–33. DOI: 10.3233/BMR-200306
17. Saal J. S. General principles of diagnostic testing as related to painful lumbar spine disorders: a critical appraisal of current diagnostic techniques // Spine. 2002. 27 (22). 2538–2545. DOI: 10.1097/00007632-200211150-00027
18. Sachs B. L., Vanharanta H., Spivey M.A., Guyer R. D., Videman T., Rashbaum R. F., Johnson R. G., Hochschuler S. H., Mooney V. Dallas discogram description a new classification of CT/discography in low-back disorders // Spine. 1987. 12 (3). 287–294. DOI: 10.1097/00007632-198704000-00018
19. Sbardella S., Russa C., Bernetti A., Mangone M., Guarnera A., Pezzi L., Paoloni M., Agostini F., Santilli V., Saggini R., Paolucci T. Muscle energy technique

in the rehabilitative treatment for acute and chronic non-specific neck pain: a systematic review // *Healthcare (Basel)*. 2021. 9 (6). 746. DOI: 10.3390/healthcare9060746

20. Thome C., Klassen P. D., Bouma G. J., Kursumovic A., Fandino J., Barth M., Arts M., van den Brink W., Bostelmann R., Hegewald A., Heidecke V., Vajkoczy P., Frohlich S., Wolfs J., Assaker R., Van de Kelft E., Kohler HP., Jadik S., Eustacchio S., Hes R., Martens F. Annular closure in lumbar microdiscectomy for prevention of reherniation: a randomized clinical trial // *Spine journal*. 2018. 18 (11). 2278–2287. DOI: 10.1016/j.spine.2018.05.003

References

1. Ardashev I. P., Vosmirko B. N., Semenov V. V., Ardasheva E. I., Shternis T. A., Kalitskaya U. B., Yagodkina T. V. Microdiscectomy in the treatment of lumbar intervertebral disc herniation // *Polytrauma*. 2019. 1. 54–57. (In Russian).

2. Baikov E. S., Krutko A. V., Lukinov V. A., Sanginov A. D., Leonova O. N. Effectiveness of a predictive system for surgical outcomes in patients with lumbar intervertebral disc herniation // *Spine Surgery*. 2020. 17 (1). 87–95. DOI: 10.14531/ss2020.1.87-95 (In Russian).

3. Byvaltsev V. A., Kalinin A. A., Konovalov N. A. Minimally invasive spine surgery: stages of development // *Burdenko' journal of neurosurgery*. 2019. 83 (5). 92–100. DOI: 10.17116/neiro20198305192 (In Russian).

4. Gizatullin Sh. Kh., Bitner S. A., Kristosturov A. S., Volkov I. V., Kurnosenko V. Yu., Dubinin I. P. Minimally invasive endoscopic foraminotomy in adults with degenerative scoliosis: clinical observation and literature review // *Russian journal of spine surgery (Khirurgiya pozvonochnika)*. 2019. 16 (4). 54–62. DOI: 10.14531/ss2019.4.54-62 (In Russian).

5. Konovalov N. A., Nazarenko A. G., Asyutin D. S., Zelenkov P. V., Onoprienko R. A., Korolishin V. A., Cherkiev I. U., Martynova M. A., Zakirov B. A., Timonin S. Yu., Kosyrkova A. V., Pimenova L. F., Pogosyan A. L., Batyrov A. A. Modern methods for treating degenerative intervertebral disc diseases: literature review // *Burdenko's journal of neurosurgery*. 2016. 80 (4). 102–108. DOI: 10.17116/neiro2016804102-108 (In Russian).

6. Mikhailov D. A., Ptashnikov D. A., Masevnin S. V., Smekalenkov O. A., Zaborovsky N. S. Local foraminotomy for decompression as a factor of the spinal motion segment instability development in elderly patients with degenerative scoliosis // *Russian journal of spine surgery (Khirurgiya pozvonochnika)*. 2019. 16 (4). 45–53. DOI: 10.14531/ss2019.4.45-53 (In Russian).

7. Nikitin A. S., Kamchatnov P. R. The conservative treatment of patients with degenerative lumbar stenosis // *S. S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2019. 119 (6). 32–41. DOI: 10.17116/jnevro201911906132 (In Russian).

8. Podchufarova E. V., Yakhno N. N. Back pain. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 356 p. (In Russian).

9. Chelpachenko O. B., Zherdev K. V., Fisenko A. P., Yatsyk S. P., Dyakonova E. Yu., Butenko A. S., Chelpachenko O. E. Body balance disorders in spine deformations and hip joints instability // *Russian journal of pediatric surgery*. 2020. 24 (2). 89–95. DOI: 10.18821/1560-9510-2020-24-2-89-95 (In Russian).

10. Shpagin M. V., Yarikov A. V., Nazmeev I. A., Gorelov S. A., Fraerman A. P. The experience of denervation of facet joints in the lumbar spine // *Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika)*. 2019. 16 (1). 57–62. DOI: 10.14531/ss2019.1.57-62 (In Russian).

11. Yarullina I. Kh., Sadikova G. A., Osintsev V. M. Manual medicine for musculoskeletal pain // International journal of applied and fundamental research. 2021. 3. 53–58. (In Russian).
12. Anand N., Agraval A., Burger E. L., Ferrero E., Fogelson J. L., Kaito T., LaGrone M. O., Le Huec J. C., Lee J. H., Mudiya R., Sasao Y., Sembrano J. N., Trobisch P. D., Yang S.-H. The prevalence of the use of MIS techniques in the treatment of adult spinal deformity (ASD) amongst members of the Scoliosis Research Society (SRS) in 2016 // Spine deformity. 2019. 7 (2). 319–324. DOI: 10.1016/j.jspd.2018.08.014
13. Dayanir I. O., Birinci T., Mutlu E. K., Akcetin M. A., Akdemir A. O. Comparison of three manual therapy techniques as trigger point therapy for chronic nonspecific low back pain a randomized controlled pilot trial // The journal of alternative and complementary medicine. 2020. 26 (4). 291–299. DOI: 10.1089/acm.2019.0435
14. Andreeva T. E., Petrova R. V., Simkacheva A. R., Kuzmina N. V. Physical rehabilitation of patients with degenerative-dystrophic spinal diseases using the David Back Concept therapeutic-diagnostic complex // Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2023. 5 (4). 301–311. DOI: 10.36425/rehab595912 (In Russian).
15. Pourahmadi M., Sahebalam M., Bagheri R. Effectiveness of proprioceptive neuromuscular facilitation on pain intensity and functional disability in patients with low back pain: a systematic review and meta-analysis // Archives of bone and joint surgery. 2020. 8 (4). 479–501. DOI: 10.22038/abjs.2020.45455.2245
16. Gao P., Tang F., Liu W., Mo Y. The effects of proprioceptive neuromuscular facilitation in treating chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis // Journal of back and musculoskeletal rehabilitation. 2022. 35 (1). 21–33. DOI: 10.3233/BMR-200306
17. Saal J. S. General principles of diagnostic testing as related to painful lumbar spine disorders: a critical appraisal of current diagnostic techniques // Spine. 2002. 27 (22). 2538–2545. DOI: 10.1097/00007632-200211150-00027
18. Sachs B. L., Vanharanta H., Spivey M.A., Guyer R. D., Videman T., Rashbaum R. F., Johnson R. G., Hochschuler S. H., Mooney V. Dallas discogram description a new classification of CT/discography in low-back disorders // Spine. 1987. 12 (3). 287–294. DOI: 10.1097/00007632-198704000-00018
19. Sbardella S., Russa C., Bernetti A., Mangone M., Guarnera A., Pezzi L., Paoloni M., Agostini F., Santilli V., Saggini R., Paolucci T. Muscle energy technique in the rehabilitative treatment for acute and chronic non-specific neck pain: a systematic review // Healthcare (Basel). 2021. 9 (6). 746. DOI: 10.3390/healthcare9060746
20. Thome C., Klassen P. D., Bouma G. J., Kursumovic A., Fandino J., Barth M., Arts M., van den Brink W., Bostelmann R., Hegewald A., Heidecke V., Vajkoczy P., Frohlich S., Wolfs J., Assaker R., Van de Kelft E., Kohler HP., Jadik S., Eustacchio S., Hes R., Martens F. Annular closure in lumbar microdiscectomy for prevention of reherniation: a randomized clinical trial // Spine journal. 2018. 18 (11). 2278–2287. DOI: 10.1016/j.spine.2018.05.003

Информация об авторах

Пантелеев Евгений Викторович – кандидат медицинских наук, ассистент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6185-9930, asclepiy1969@yandex.ru

Матвеев Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5698-7850, msv58@inbox.ru

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИИ СТАТЕЙ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК НОВГУ»

Рукопись статьи должна быть тщательно вычитана автором (-ами) перед предоставлением в редакцию журнала.

К рассмотрению принимается только полный комплект документов:

- 1) статья, оформленная строго в соответствии с требованиями;
- 2) лицензионный договор от каждого соавтора статьи;
- 3) экспертное заключение о возможности опубликования (экспортный контроль);
- 4) заключение о возможности открытого опубликования (государственная тайна).

Автор подписывает *Лицензионный договор о предоставлении права использования произведения* на русском языке (для зарубежных авторов – его *английскую версию*). Если у статьи несколько соавторов, лицензионный договор составляется *на каждого из них в отдельности*. При возникновении затруднений воспользуйтесь "Памяткой по заполнению лицензионного договора", высылаемой редакцией по запросу.

В экспертных заключениях *обязательно* должны быть: подпись эксперта (-ов), руководителя экспертной группы или руководителя организации; гербовая печать / печать организации, дата. Отсканированная копия экспертного заключения, лицензионный договор и электронный вариант статьи отправляются в редакцию журнала по адресу электронной почты vestnik@novsu.ru.

Комплект документов считается принятым к рассмотрению *после официального подтверждения*, поступившего ответным письмом с электронной почты журнала. Если у статьи несколько соавторов, необходимо указать, кто является корреспондирующим автором.

Все полученные статьи после рассмотрения по формальным признакам подвергаются обязательному рецензированию. Качество публикуемых статей контролируется редколлегией, в состав которой входят ведущие ученые российских и зарубежных вузов и академических институтов.

Плата с авторов за публикацию не взимается, гонорары не выплачиваются, поступившие в редакцию материалы не возвращаются.

Напоминаем нашим авторам, что научный журнал «Вестник НовГУ» включен в Перечень ВАК с 2010 г., с 2022 г. в ранжированном списке ему присвоена категория K2. Все вопросы, связанные с публикацией, сроками, оформлением сопроводительных документов следует направлять на электронную почту редакции vestnik@novsu.ru.

С уважением, редакция журнала



Журнал «Вестник Новгородского государственного университета»
входит в перечень ведущих научных журналов и изданий России,
рекомендуемых ВАК РФ для публикации трудов соискателей
ученых степеней, включен в базу «Российского индекса
научного цитирования» (РИНЦ)