

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

THE TRANSBAIKALIAN
MEDICAL BULLETIN

ЭЛЕКТРОННОЕ НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

ISSN 1998-6173

3
2023



¹Аксенова Т.А., ¹Царенок С.Ю., ¹Горбунов В.В.,²Чабан Н.Ю., ²Нечипорук Н.Г., ¹Эрдынеева С.Д., ¹Щербак В.А.

РОЛЬ КОМБИНАЦИИ ТИКСАГЕВИМАБА И ЦИЛГАВИМАБА В ПРОФИЛАКТИКЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА: РЕЗУЛЬТАТЫ 6-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита», 672000, г. Чита, ул. Ленина 4

Цель исследования: оценить эффективность комбинации тиксагевимаба 150 мг и цилгавимаба 150 мг в доконтактной профилактике новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также частоту острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у коморбидных пациентов на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Методы и материалы: проведено 6-месячное проспективное наблюдательное исследование пациентов с высоким риском заражения COVID-19, старт исследования в июне 2022 г. В исследование включены 74 пациента, разделенные на 2 группы по 37 человек. Пациентам 1-й группы на момент включения в исследование проведена доконтактная профилактика заражения COVID-19 введением однократно внутримышечно 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба. Остальные 37 пациентов отнесены к контрольной группе, они данную профилактику не получили. Группы были сравнимы по возрасту, предшествующей в течение полугода до включения в исследование вакцинации против COVID-19 и гриппа, сопутствующим хроническим неинфекционным заболеваниям. Проводилось наблюдение на протяжении 6 месяцев с оценкой частоты и тяжести возникновения COVID-19 и ОРВИ. Статистическая обработка проведена в программе Statistica10 с использованием критерия χ^2 , статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты: За 6 месяцев наблюдения зарегистрирован 1 случай заболевания COVID-19 в группе 1 и 8 случаев заболевания в группе 2, составившие 2,7% и 21,6 % соответственно ($p = 0,013$, $\chi^2 = 6,2$), все случаи заболевания были подтверждены положительными ПЦР-тестами к SARS-CoV2 и проявлялись клинически. В группе 1 новая коронавирусная инфекция развилась у пациента, привитого от SARS-CoV2 через 2 месяца после введения комбинации тиксагевимаба 150 мг и цилгавимаба 150 мг, протекала в легкой форме. В группе 2 случаи COVID-19 у 5 пациентов протекали в легкой, у 3 – в среднетяжелой форме, при этом 6 из 8 пациентов были вакцинированы от COVID-19. ОРВИ за период 6-месячного наблюдения перенесли 13 пациентов 1 группы (35,1%), 22 человека (59,4%) из 2 группы, $p = 0,037$, $\chi^2 = 4,37$.

Заключение: Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции комбинацией 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба снизила заболеваемость COVID-19 и ОРВИ у пациентов высокого риска на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Ключевые слова: профилактика, новая коронавирусная инфекция, тиксагевимаб, цилгавимаб, коморбидность.

¹Aksenova T.A., ¹Tsarenok S.Yu., ¹Gorbunov V.V.,²Chaban N.Yu., ²Nechiporuk N.G., ¹Erdynееva S.D., Shcherbak V.A.

THE ROLE OF TIXAGEVIMAB AND CYLGAVIMAB COMBINATION IN PREVENTION OF CORONAVIRUS INFECTION IN HIGH-RISK COMORBID PATIENTS: RESULTS OF 6-MONTH STUDY

¹ Chita State Medical Academy, 39A, Gorky str., Chita, Russia, 672000;

² Clinical hospital «Russian Railways Medicine» Chita», 4 Lenina str., Chita, Russia, 672010

Objective: to evaluate the efficacy of the combination of 150 mg thixagevimab and 150 mg cilgavimab in prevention of coronavirus infection (COVID-19), as well as the incidence of acute respiratory viral infections

in comorbid patients during of 6 months' study.

Methods and materials: the 6-month prospective observational study of patients with a high risk of COVID-19 was performed, the start of the study was in June 2022. The study included 74 patients divided into 2 groups of 37 people. Patients of the 1st group received the intramuscular injection of 150 mg of thixagevimab and 150 mg of cilgavimab at the time of inclusion in the study with the aim of prophylaxis of COVID-19. The remaining 37 patients were assigned to the control group; they did not receive this prophylaxis. The groups were similar in age, comorbid diseases and vaccination against COVID-19 and influenza. The frequency and severity of COVID-19 and acute respiratory viral infections in groups were recorded. Statistical processing was carried out in the Statistica 10 program using the χ^2 test, differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: During 6 months of follow-up, 1 case of COVID-19 was registered in the 1st group and 8 cases in the 2nd group, accounting for 2.7% and 21.6%, respectively ($p = 0.013$, $\chi^2 = 6.2$), all cases of the disease were confirmed by positive PCR tests for SARS-CoV-2 and manifested clinically. In the 1st group a new coronavirus infection was developed in a patient vaccinated against SARS-CoV-2 2 months after the administration of a combination of thixagevimab 150 mg and cilgavimab 150 mg, it proceeded in a mild form. In the 2nd group, cases of COVID-19 were mild in 5 patients and moderate in 3, while 6 of 8 patients were vaccinated against COVID-19. During the 6-month period acute respiratory viral infections had 13 patients of the group 1 (35.1%) and 22 patients (59.4%) of group 2, $p = 0.037$.

Conclusion: Application of the combination of 150 mg thixagevimab and 150 mg cilgavimab reduced the incidence of COVID-19 and acute respiratory viral infections in high-risk patients during 6 months of follow-up.

Keywords: prevention, coronavirus infection, thixagevimab, cilgavimab, comorbidity.

Впервые эндемические коронавирусы человека были идентифицированы в 60-х гг. прошлого века, длительное время данная инфекция существовала латентно, вызывая респираторные проявления у детей и взрослых и в подавляющем большинстве случаев не идентифицировалась. Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в китайской провинции Ухань в конце 2019 г. положила начало пандемии, объявленной Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г. [1]. Рост заболеваемости и смертности от COVID-19 поставил перед специалистами здравоохранения задачи, связанные не только с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным, но и с эффективной профилактикой. С самого начала пандемии во всем мире придавалось первостепенное значение разработке вакцин. Уже 11 августа 2020 г. Российская Федерация зарегистрировала первую в мире вакцину от COVID-19, названную «Спутник V». Данный препарат, представляющий собой комбинированную векторную вакцину «Гам-КОВИД-Вак», был разработан Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи. К настоящему времени данный препарат имеет обширную доказательную базу по эффективности и безопасности применения, в том числе у иммуносупрессированных пациентов [2]. Вакцина «Гам-КОВИД-Вак» в форме раствора для внутримышечного введения либо в форме назальных капель применяется для профилактики COVID-19 у взрослых старше 18 лет, эффективность вакцинации Спутником V против классического уханьского штамма вируса COVID-19 составляла 91,6% (95,6–95,2%) [3].

Во всем мире продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей течения COVID-19, разработка новых средств профилактики и лечения данной патологии. Основным надежным методом борьбы с COVID-19 остается вакцинация. В настоящее время для проведения массовой иммунизации используются четырем основных типа вакцин: РНК-вакцины, векторные рекомбинантные вакцины, инактивированные вакцины и субъединичные вакцины, наиболее эффективными для специфической профилактики COVID-19 являются РНК-вакцины и векторные рекомбинантные вакцины на основе аденовирусов [4].

Вместе с тем, при динамическом наблюдении в течение года было показано снижение уровня антител к SARS-CoV2 и их неспособность противодействовать заражению другими штаммами вируса, в частности штаммом омикрон, что потребовало экстренной ревакцинации [5]. Кроме этого, имеется группа пациентов высокого риска заражения, с том числе с заболеваниями, сопровождающимися

иммуносупрессией, у которых вакцинация не позволяет сформировать достаточный для профилактики заболевания уровень антител. Также есть ряд «отказников» от вакцинации. В этих условиях был начат поиск альтернативных путей доконтактной профилактики COVID-19, перспективным направлением профилактики инфекции COVID-19 стало применение комбинации нейтрализующих вирус рекомбинантных человеческих моноклональных антител класса IgG1k.

Цель исследования: оценить эффективность комбинации тиксагевимаба 150 мг и цилгавимаба 150 мг в доконтактной профилактике новой коронавирусной инфекции, а также частоту острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у коморбидных пациентов высокого риска заражения COVID-19 на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Методы и материалы: проведено 6-месячное проспективное наблюдательное исследование пациентов с высоким риском заражения SARS-CoV2 и хроническими неинфекционными заболеваниями, старт исследования в июне-июле 2022 г. Исследование проведено на базе Дорожной поликлиники ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита», всего под наблюдением было 74 пациента. Пациенты случайным методом были разделены на 2 группы по 37 человек. Пациентам 1-й группы на момент включения в исследование проведена доконтактная профилактика заражения COVID-19 введением однократно внутримышечно 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгевимаба (препарат «Эвушелд») двумя отдельными последовательными инъекциями. Разрешение на введение определялось врачебной комиссией Дорожной поликлиники ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита», все пациенты подписали информированное согласие на проведение данной медицинской манипуляции. Остальные 37 пациентов отнесены к 2-й (контрольной) группе, они данный препарат не получили.

Группы были сравнимы по гендерному составу (данные приведены в табл. 1), в каждой группе преобладали лица женского пола. Средний возраст в группах также не различался, большинство участников исследования было старше 60 лет. Индекс массы тела (ИМТ) у большинства обследованных соответствовал избыточной массе тела и ожирению, по данному параметру группы не различались. Предшествующая в течение полугода до включения в исследование вакцинация против COVID-19 и гриппа также не демонстрировала различий: вакцинация Спутником V проведена примерно у половины пациентов обеих групп, противогриппозную вакцину получили около 60% пациентов каждой группы.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Характеристики пациентов		Группа 1, n=37		Группа 2, n=37		Статистическая значимость различий
Возраст, годы (Me, [25; 75])		65,0 [58,5; 74,0]		59,0 [51,0; 68,0]		p=0,18
ИМТ, кг/м ²		28,0, [24,2; 32,5]		30,0 [26,2; 33,9]		p=0,062
		человек	%	человек	%	
Пол	Женский	27	72,90%	20	54,10%	p=0,1, $\chi^2=2,7$
	Мужской	10	27,10%	17	45,90%	
Вакцинированы от COVID-19		18	48,60%	19	51,30%	p=0,87, $\chi^2=0,3$
Вакцинированы от гриппа		23	62,10%	25	67,50%	p=0,1, $\chi^2=2,6$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Характеристика соматической патологии

Характеристики пациентов	Группа 1, n=37		Группа 2, n=37		Статистическая значимость различий
<i>Сердечно-сосудистые заболевания:</i>	26	70,30%	29	78,40%	$p=0,42, \chi^2=0,64$
Гипертоническая болезнь	23	62,10%	29	78,40%	$p=0,12, \chi^2=2,23$
ИБС	15	40,50%	14	37,80%	$p=0,81, \chi^2=0,06$
Фибрилляция предсердий	8	21,60%	7	18,90%	$p=0,77, \chi^2=0,08$
ХСН 2 ФК и выше	11	29,70%	11	29,70%	$p=1,0, \chi^2=0$
<i>Онкологические заболевания:</i>	6	16,20%	5	13,50%	$p=0,74, \chi^2=0,7$
Доброкачественные	3	8,10%	1	2,70%	$p=0,3, \chi^2=0,6$
Злокачественные	3	8,10%	4	10,80%	$p=0,7, \chi^2=0,16$
<i>Ревматологические заболевания:</i>	8	21,60%	5	13,50%	$p=0,36, \chi^2=0,11$
Ревматоидный артрит	5	13,50%	5	13,50%	$p=1,0, \chi^2=0$
Системная красная волчанка	2	5,40%	0	0	-
Анкилозирующий спондилит	1	2,70%	0	0	-
<i>Заболевания дыхательной системы</i>	4	10,80%	4	10,80%	$p=1,0, \chi^2=0$
ХОБЛ	2	5,40%	3	8,10%	$p=0,64, \chi^2=0,21$
Бронхиальная астма	2	5,40%	1	2,70%	$p=0,55, \chi^2=0,35$
<i>Сахарный диабет</i>	6	16,20%	6	16,20%	$p=1,0, \chi^2=0$

Примечания к табл. 2: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Пациенты были отнесены к группе высокого риска инфицирования COVID-19, поскольку имели хронические неинфекционные заболевания. Данные по соматической патологии с учетом нозологических форм заболеваний приведены в табл. 2, пациенты имели как одно, так и несколько заболеваний.

Так, заболеваниями сердечно-сосудистой системы страдали 70,3% пациентов группы 1 и 78,4% пациентов группы 2 ($p=0,42$). По нозологическим формам сердечно-сосудистой патологии также не выявлено различий, преобладала гипертоническая болезнь, большинство пациентов имели сочетание гипертензии с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью либо фибрилляцией предсердий. Онкологическими заболеваниями страдали 16,2% пациентов первой и 13,5% пациентов второй группы ($p=0,74$), ревматологическими заболеваниями – 21,6% и 13,5% соответственно ($p=0,36$). Заболевания дыхательной системы имели 10,8%, сахарный диабет – 16,2% пациентов каждой групп.

Статистическая обработка проведена в программе Statistica10 с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и χ^2 , статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты. После получения комбинации моноклональных антител боль в месте инъекции испытывали 8 человек (21,6%), субфебрильную лихорадку отметили 4 пациента (10,8%), данные нежелательные явления были кратковременными и прошли самостоятельно. За время проспективного 6-месячного наблюдения зарегистрирован 1 случай заболевания SARS-CoV2 в группе лиц, получивших доконтактную профилактику комбинацией тиксагвимаба 150 мг с цилгавимабом 150 мг (группа 1) и 8

случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией в группе лиц, не получивших данный препарат (группа 2), составившие 2,7% и 21,6 % соответственно ($p=0,013$, $\chi^2=6,2$), данные представлены на рис.1. Все случаи заболевания были подтверждены положительными ПЦР-тестами к SARS - CoV2 и проявлялись клинически.

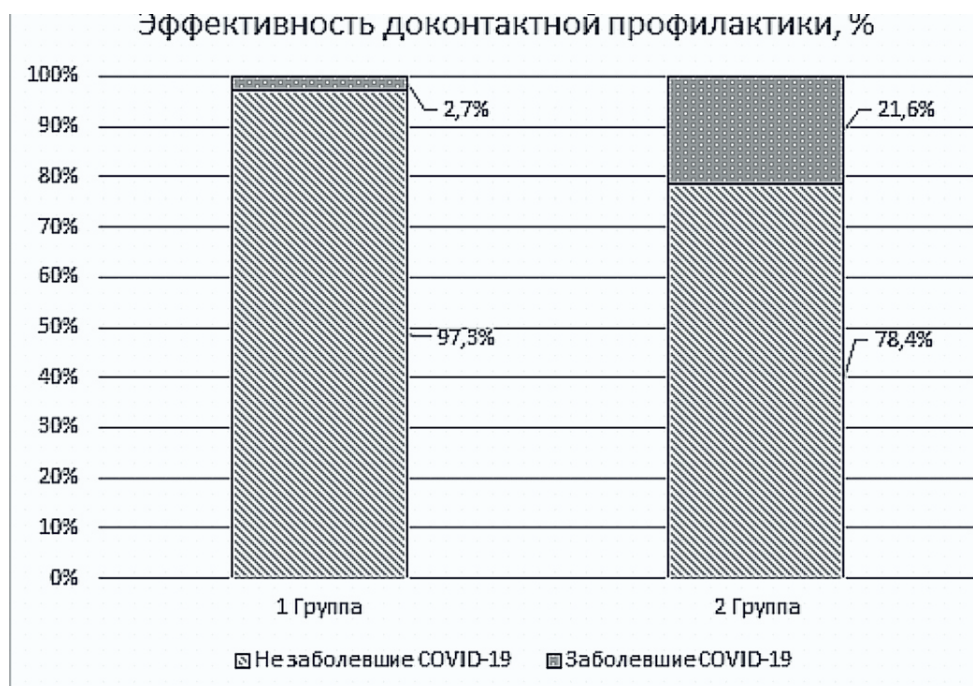


Рис.1. Эффективность доконтактной профилактики в исследуемых группах

В группе 1 новая коронавирусная инфекция развилась у пациентки 70 лет с ИМТ 30,5 кг/м² через 2 месяца после введения комбинации тиксагевимаб 150 мг и цилгавимаб 150 мг, протекала в легкой форме. Данная пациентка была привита от SARS-CoV2, из соматической патологии кроме 1 степени алиментарно-конституционального ожирения имела гипертоническую болезнь, ОРВИ за 6-месячный период наблюдения пациентка не переносила.

Во второй группе 2 случая COVID-19 у 5 пациентов протекали в легкой, у 3 – в среднетяжелой форме, при этом 6 из 8 пациентов были вакцинированы от COVID-19. Заболевания новой коронавирусной инфекцией у 7 пациентов развились через 2 месяца после введения комбинации тиксагевимаб 150 мг и цилгавимаб 150 мг, у одного пациента – через 4 месяца. Соматическая патология у всех пациентов, заболевших COVID-19, была представлена сочетанием гипертонической болезни и ИБС, возраст пациентов колебался от 47 до 67 лет, средний возраст составил 58,0 [50,0; 65,0] лет, ИМТ от 24,0 до 36,8, в среднем 34,8 [29,1;38,0], среди заболевших новой коронавирусной инфекцией было 4 мужчины и 4 женщины.

Также проанализирована частота развития острых респираторных вирусных инфекций в группах: в первой группе за период 6-месячного наблюдения ОРВИ перенесли 13 пациентов (35,1%), во второй – 22 человека (59,4%), $p=0,037$, $\chi^2=4,37$. ОРВИ развивались через 2-6 месяцев после доконтактной профилактики, пришлось на сентябрь-декабрь 2022 г., протекали в легкой и среднетяжелой форме, госпитализация по поводу данных ОРВИ не понадобилась ни одному пациенту.

Обсуждение. Пандемия COVID-19 бросила вызов медицинскому сообществу не только в связи с необходимостью поиска стратегий неотложной терапии, но и по вопросам профилактики. У определенных групп пациентов с целью предэкспозиционной профилактики COVID-19 может использоваться комбинация моноклональных антител длительного действия (тиксагевимаб+цилгавимаб). К данной когорте лиц, согласно Временным рекомендациям по COVID-19 [1], относятся пациенты, имеющие умеренное или тяжелое снижение иммунитета вследствие патологического состояния или применения иммуносупрессивных лекарственных препаратов или терапии, лица с вторичным иммунодефицитом, обусловленным иммуносупрессией, с ожирением; с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая

артериальную гипертензию; с хроническими заболеваниями легких, включая бронхиальную астму, ХОБЛ; с сахарным диабетом 1 или 2 типа. Лица с данными заболеваниями и были включены в настоящее исследование. На момент введения препарат не был зарегистрирован в Российской Федерации, в связи с чем его назначение возможно только при наличии решения врачебной комиссии и разрешения на временное обращение (постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441), что и проведено в настоящем исследовании. Важность профилактики COVID-19 у лиц с уже имеющейся соматической, прежде всего сердечно-сосудистой патологией неоспорима, так как имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о долгосрочном поражении сердца после перенесенной новой коронавирусной инфекции [6].

В ходе исследования долгосрочного исследования PROVENT получены данные, о том, что продолжительность защитного действия после однократного введения комбинации тиксагевимаба и цилгавимаба составляет не менее 6 месяцев, это и определило продолжительность наблюдения в данном исследовании [7]. Проведенное нами наблюдение показало снижение заболеваемости COVID-19 после введения комбинации 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба у пациентов, имеющих сердечно-сосудистую и другую соматическую патологию в 8 раз на протяжении 6 месяцев наблюдения, по сравнению с аналогичной группой пациентов.

Данные литературы в целом однонаправленны с результатами нашей работы. В III фазе исследования AZD7442 (PROVENT) симптоматика COVID-19 наблюдалась у 8 из 3441 участника (0,2%) в группе комбинации тиксагевимаба и цилгавимаба в суммарной дозе 300 мг и у 17 из 1731 участников (1,0%) в группе плацебо [7]. Участники данного исследования в 43% были старше 60 лет, заболевания сердечно-сосудистой системы имели в 8,1, злокачественные опухоли в 7,4% случаев. Авторы отметили за 6 месяцев наблюдения относительное снижение риска COVID-19 на 82,8% (95% ДИ от 65,8 до 91,4). В группе плацебо за время исследования зарегистрировано пять случаев тяжелого или критического течения COVID-19 и две смерти, связанные с COVID-19. Участники проведенного нами исследования были старше и чаще имели коморбидную патологию, что, по нашему мнению, определило более высокую частоту развития новой коронавирусной инфекции по сравнению с исследованием PROVENT.

В сентябре 2022 г. Лекарственный препарат на основе комбинации моноклональных антител тиксагевимаб и цилгавимаб был разрешен для лечения COVID-19 у взрослых и подростков весом 40 кг и более, не нуждающихся в оксигенотерапии, особенно если они имеют риск перехода заболевания в тяжелую форму. Данное показание базировалось на результатах исследования TACKLE, продемонстрировавших статистически значимую защиту от прогрессирования до тяжелой формы COVID-19 после введения 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба [8].

Вместе тем, продолжает накапливаться опыт применения комбинации тиксагевимаба и цилгавимаба с профилактической целью у пациентов высокого риска, опубликованы результаты наблюдения в течение 7 месяцев за 86 ревматологическими пациентами, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. Среди включенных в основную группу 50 пациентов имели системный васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов, 15 – ревматоидный артрит, 9 – синдром Шегрена, 4 – IgG4-связанное заболевание, по 3 пациента – системную красную волчанку и дерматомиозит, двое – системную склеродермию. Данные пациенты получили доконтактную профилактику 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба. В контрольную группу вошли 42 пациента с системным васкулитом, сравнимых по полу и возрасту, получавших лечение ритуксимабом, но не получивших доконтактную профилактику комбинацией моноклональных антител. За период семимесячного наблюдения в основной группе новая коронавирусная инфекция выявлена у 20% пациентов, протекала в основном в легкой форме, только в одном случае потребовалась госпитализация, без летального исхода. В контрольной группе у 7% пациентов диагностирован COVID-19, подтвержденный методом ПЦР, при этом у одного – с тяжелым поражением легких и летальным исходом [9]. В целом эти данные сопоставимы с полученными нами результатами, несколько больший процент случаев новой коронавирусной инфекции в основной группе данного исследования, по нашему мнению, можно связать с более тяжелым контингентом включенных в наблюдение пациентов, получавших генно-инженерную биологическую терапию. Авторы сделали вывод о благоприятном профиле безопасности у лиц с иммуновоспалительными ревматологическими

заболеваниями, получающих ритуксимаб, при проведении доконтактной профилактики комбинацией 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба.

В проведенном нами наблюдении интересным представляется снижение заболеваемости ОРВИ у пациентов высокого риска после введения моноклональных антител длительного действия, направленных на профилактику развития новой коронавирусной инфекции, аналогичные данные ранее в литературе не представлялись. В целом, в мире продолжается поиск путей профилактики новой коронавирусной инфекции, особенно у пациентов высокого риска и иммуносупрессивированных лиц.

Заключение: Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции комбинацией 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба снизила заболеваемость COVID-19 и ОРВИ у пациентов высокого риска на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов:

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Аксенова Т.А. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, существенный вклад в научно-исследовательскую работу);

Царенок С.Ю. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Горбунов В.В. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Чабан Н.Ю. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Нечипорук Н.Г. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Эрдынеева С.Д. – 10% (научное и техническое редактирование, сбор данных, утверждение окончательного текста статьи);

Щербак В.А. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Список литературы:

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 17 (14.12.2022). 259.
2. Gushchin V.A., Tsyganova E.V., Ogarkova D.A., et al. Sputnik V protection from COVID-19 in people living with HIV under antiretroviral therapy. *eClinicalMedicine* 2022. 46. 101360. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101360>.
3. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021.397(1027).
4. Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Сравнительная характеристика вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021. 21(3). 158-166. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166>.
5. Sanchez L., Rouco S.O., Pifano M., et al. Antibody durability at 1 year after Sputnik V vaccination. *The Lancet infectious diseases*. 22. 5. 589-590. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00176-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00176-1).
6. Чистякова М.В., Говорин А.В., Зайцев Д.Н. и др., Кардиогемодинамические изменения и нарушения ритма сердца после перенесенной коронавирусной инфекции. *Кардиология*. 2023. 63(2). 27-33. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.2.n1973>

7. Levin M.J., Ustianowski A., Wit S.D., et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022. 386.2188-2200. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620.
8. Montgomery H., Hobbs, D.R., Padilla F. et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022. 10 (10). 985-996, DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1).
9. Бекетова Т.В., Левина Н.О., Дубинская М.В. и др. Опыт применения тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвуселд) у 86 ревматологических пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология*. 2023. 61(2). 158-164. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-158-164>.

References:

1. Provisional guidelines Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19) Version (14.12.2022). 259. in Russian.
2. Gushchin V.A., Tsyganova E.V., Ogarkova D.A., et al. Sputnik V protection from COVID-19 in people living with HIV under antiretroviral therapy. *eClinicalMedicine* 2022. 46. 101360. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101360>
3. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021.397(1027).
4. Onishchenko G.G. Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V. Comparative characteristics of COVID-19 vaccines used for mass immunisation. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021.21(3).158–166. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166>. in Russian.
5. Sanchez L., Rouco S.O., Pifano M., et al. Antibody durability at 1 year after Sputnik V vaccination. *The Lancet infection diseases*. 22. 5. 589-590. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00176-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00176-1).
6. Chistiakova M.V., Govorin A.V., Zaitsev D.N., et al. Cardiohemodynamic Changes and Cardiac Arrhythmias After Coronavirus Infection. *Kardiologiya*. 2023.63(2).27-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.2.n1973>. in Russian.
7. Levin M.J., Ustianowski A., Wit S.D., et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022. 386.2188-2200. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620.
8. Montgomery H., Hobbs, D.R., Padilla F. et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022. 10 (10). 985-996, DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1).
9. Beketova T.V., Levina N.O., Dubinskaia M.V. et al. Experience with Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in 86 rheumatic patients undergoing anti-B cell therapy with rituximab. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):158-164. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-158-164>.

doi : 10.52485/19986173_2023_3_9

УДК 612.821: 611.43 (082)

Белозерцев Ф.Ю., Романюк С.В., Юнцев С.В., Сафронова Е.С.,
Слободенюк Т.Ф., Белозерцев Ю.А.

ВЛИЯНИЕ ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКИХ И ИМИДОЗОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МОЗГА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Читинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
672000 г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель – изучить перспективность гистаминергических и имидозолинергических препаратов для терапии острого периода черепно-мозговой травмы.

Материал и методы. Исследование выполнено на 182 беспородных мышах с массой тела 20-26 г., перенесших черепно-мозговую контактную травму (ЧМТ). ЧМТ наносили с использованием модифицированного метода Аллена под нембуталовым наркозом. Повреждения костей черепа и мозга производили симметрично с обеих сторон. Для определения антиишемической активности препаратов использовали декапитационную модель полной ишемии головного мозга (гаспинга). Антигипоксическую активность веществ определяли по продолжительности резервного времени у мышей в условиях нормобарической, прогрессирующей гипоксии с гиперкапнией. Изменения в функционировании компенсаторных механизмов мозга изучали посредством определения скорости выработки реакций активного избегания. Препараты вводили в/б течение 6 или 9 суток острого периода в следующих дозировках: бетасерк 16 и 24 мг/кг, моксонидин 0,2 и 0,4 мг/кг, дифенгидрамин 50 мг/кг. Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию (*t*) Стьюдента и критерию (*U*) Манна – Уитни.

Результаты. В отличие от дифенгидрамина, антагониста H1-гистаминовых рецепторов, бетасерк, антагонист H3-гистаминовых рецепторов, и моксонидин, агонист H1-имидазолиновых рецепторов оказывают благоприятное антиишемическое действие в остром периоде черепно-мозговой травмы. На фоне введения препаратов, начиная со 2 дня после ЧМТ, установлено благоприятное терапевтическое действие при назначении бетасерка в дозе 16 и 24 мг/кг. Препарат увеличивает продолжительность гаспинга на 42%-73% ($P < 0.05$). Эффект моксонидина был менее значительным (29-34%) ($P < 0.05$), а дифенгидрамин не проявил выраженного защитного действия. Назначение препаратов в течение 9 дней показало, что моксонидин увеличивает устойчивость травмированных мышей к гипоксической нагрузке на 18,4% ($P < 0.05$), бетасерк – на 13,9%, а дифенгидрамин ее уменьшает на 13%. Бетасерк дополнительно активизирует выработку простых адаптивных ответов у животных отмечено уменьшения на 51% количества проб, затраченных на выработку УРАИ, и сокращение времени обучения на 16% ($P < 0.05$). Напротив, моксонидин замедляет процесс выработки простого адаптивного ответа.

Заключение. В исследовании получены доказательства нейропротективных свойств у гистаминергических и имидозолинергических средств.

Ключевые слова: нейропротекция, моксонидин, бетасерк, дифенгидрамин.

Belozertsev F.Yu., Romanyuk S.V., Yuntsev S.V., Safronova E.S., Slobodenyuk T.F., Belozertsev Yu.A.
INFLUENCE OF HISTAMINERGIC AND IMIDOZOLINERGIC DRUGS ON
NEUROPROTECTIVE MECHANISMS OF THE BRAIN
Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000

The aim of the study was to study the prospects of histaminergic and imidazolinerbic drugs for the treatment of acute period of traumatic brain injury. **Material and methods.** The study was performed on 182 mongrel mice with a body weight of 20-26 g who had suffered a traumatic brain contact injury (TBI). TBI was applied using the modified Allen method under nembutal anesthesia. The skull and brain bones were damaged symmetrically on both sides. To determine the anti-ischemic activity of drugs, a decapitation model of complete cerebral ischemia (gaspings) was used. The antihypoxic activity of substances was determined by the duration of the

reserve time in mice under conditions of normobaric, progressive hypoxia with hypercapnia, Changes in the functioning of compensatory mechanisms of the brain were studied by determining the rate of production of active avoidance reactions. The drugs were administered intravenously for 6 or 9 days of the acute period in the following dosages: betaserk 16 and 24 mg / kg, moxonidine 0.2 and 0.4 mg / kg, diphenhydramine 50 mg/kg. The reliability of the differences (control-experience) was assessed according to the Student's criterion (t) and the Mann–Whitney criterion (U).

Results. *Unlike diphenhydramine, an antagonist of H1-histamine receptors, betaserk, an antagonist of H3-histamine receptors, and moxonidine, an agonist of I1-imidazoline receptors have a favorable anti-ischemic effect in the acute period of traumatic brain injury. Against the background of the administration of drugs, starting from 2 days after TBI, a favorable therapeutic effect was found when prescribing betaserk at a dose of 16 and 24 mg / kg. The drug increases the duration of gasping by 42%-73% ($P < 0.05$). The effect of moxonidine was less significant (29-34%) ($P < 0.05$), and diphenhydramine showed no pronounced protective effect. The administration of drugs for 9 days showed that moxonidine increases the resistance of injured mice to hypoxic stress by 18.4% ($P < 0.05$), betaserk – by 13.9%, and diphenhydramine reduces it by 13%. Betaserk additionally activates the production of simple adaptive responses. In animals, there was a 51% decrease in the number of samples spent on the production of URAI, and a 16% reduction in training time ($P < 0.05$). On the contrary, moxonidine slows down the process of developing a simple adaptive response.*

Conclusion. *The study obtained evidence of neuroprotective properties of histaminergic and imidazolineric drugs.*

Keywords: *neuroprotection, moxonidine, betaserk, diphenhydramine.*

Актуальность. Изучение ишемических расстройств при травме мозга выявило зависимость неврологических проявлений от протективных и адаптационных реакций нейронов. С одной стороны, на протяжении острого периода заболевания возникают новые повреждения нейронов, неблагоприятно влияющие на исход заболеваний, в связи с чем целесообразно усилить защиту сохранившихся клеток мозга путем лекарственной нейропротекции. С другой стороны, важно активировать адаптационные механизмы нейрональных контуров [1-3]. Благоприятное сочетание этих терапевтических свойств препаратов обнаружено на очень небольшом числе препаратов, поэтому актуален поиск новых более эффективных средств терапии острого периода черепно-мозговой травмы [3, 4]. Цель – изучить перспективность гистаминергических и имидазолинергических препаратов для терапии острого периода черепно-мозговой травмы.

Материал и методы исследования.

Исследование выполнено на 182 беспородных мышах с массой тела 20-26 г, перенесших черепно-мозговую контактную травму (ЧМТ) с учетом правил, одобренных локальным этическим комитетом при Читинской государственной медицинской академии МЗ РФ (Протокол № 12 от 14.03.2009 г.). ЧМТ наносили с использованием модифицированного метода Аллена [3] под нембуталовым наркозом. Повреждения костей черепа и мозга производили симметрично с обеих сторон. Состояние механизмов защиты мозга от ишемических расстройств оценивали в первые 10 суток острого периода ЧМТ. Для определения антиишемической активности препаратов использовали декапитационную модель полной ишемии головного мозга [3, 5]. С этой целью после декапитации на уровне 1 шейного позвонка определяли продолжительность и частоту агонального дыхания (гаспинга). Антигипоксическую активность веществ определяли по продолжительности резервного времени у мышей в условиях нормобарической гермокамеры [6, 7]. При помещении животных в гермокамеру моделировали нормобарическую, прогрессирующую гипоксию с гиперкапнией, т.е. создавали модель воздействия на травмированных животных двух факторов, повреждающих мозг при контактной травме. Для мышей с массой тела 20-26 г объем гермокамеры составлял 250 мл. Резервное время оценивали по продолжительности дыхания и сердечной деятельности у животных, помещенных в экспериментальную гермокамеру. Изменения в функционировании нейронных контуров мозга, вовлеченных в организацию компенсаторных реакций, изучали посредством определения скорости выработки реакций активного избегания [8, 9]. Препараты вводили в/б течение 6 или 9 суток острого периода в следующих дозировках: бетасерк (фирмы «SOLVAYPHARMA») 16 и 24 мг/кг, моксонидин (фирмы Солвей Фармасьютикал ГмбХ) 0,2 и 0,4 мг/кг,

дифенгидрамин 50 мг/кг. Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и непараметрическому критерию (U) Манна – Уитни [10]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Динамика изменений устойчивости мозга к ишемическому фактору в разные периоды после черепно-мозговой травмы исследована на модели полной ишемии головного мозга у белых мышей. Об устойчивости нейронов к полной ишемии головного мозга судили по сдвигам продолжительности гаспинга и его частоты [4, 5]. В посттравматический период наблюдается увеличение продолжительности гаспинга в 1 день на 42% и уменьшение его частоты на 6 сутки – на 21%.

Дополнительно определялся не прямой интегральный показатель устойчивости головного мозга к полной ишемии в виде «двойного произведения»: частота агонального дыхания – время гаспинга. Известно, что частота разрядов нейронов ствола мозга коррелирует с дыхательными движениями мышц во время агонального дыхания [5]. Однако, нейроны мозга не способны к кислородной задолженности во время нагрузки с последующим ее возмещением. Поэтому показатель «двойного произведения» позволяет косвенно учитывать суммарное потребление кислорода нервной тканью, зависящее от ее метаболизма в состоянии покоя и активации дыхательной функции в условиях полной ишемии мозга [4]. У интактных животных этот показатель равняется $123,8 \pm 13,6$. После черепно-мозговой травмы показатель «двойное произведение» в 1-е сутки вырос до $205,6 \pm 18,5$. С другой стороны, на 6 сутки посттравматического периода наблюдается снижение интегрального показателя устойчивости мозга к ишемии ниже контрольного уровня ($98,6 \pm 10,1$). Следовательно, в посттравматический период наблюдается неустойчивая динамика резистентности мозга к ишемической гипоксии, обусловленная возможно взаимодействием пато- и саногенетических механизмов ЦНС.

Таблица 1.

Изменение показателей гаспинга после черепно-мозговой травмы

Группа животных	Дни посттравматического периода	Продолжительность гаспинга(сек.)	Частота дыхательных движений
Интактные мыши	-	$13,7 \pm 0,76$	$9,1 \pm 0,54$
Опытная группа 1 (мыши после ЧМТ)	1	$19,4 \pm 0,98^*$	$10,6 \pm 0,8$
Опытная группа 2 (мыши после ЧМТ)	3	$14,7 \pm 0,97$	$10,4 \pm 0,8$
Опытная группа 3 (мыши после ЧМТ))	6	$13,7 \pm 1,7$	$7,2 \pm 0,64^*$

Примечание. Значимость различий интактные животные – контроль (животные с ЧМТ): * – $p < 0,05$; контроль – опыт (животные с ЧМТ + препарат): * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Курсовое назначение бетасерка в дозе 16 мг/кг увеличивает продолжительность гаспинга на 42%, а в дозе 24 мг/кг -на 73% ($p < 0,05$). Эффект моксонидина был менее значительным (29-34%) ($p < 0,05$), а дифенгидрамин не проявил выраженного защитного действия. После назначения препаратов показатель «двойного произведения», позволяющий косвенно учитывать суммарное потребление кислорода нервной тканью, для бетасерка составил $216 \pm 14,6$, моксонидина – $135 \pm 10,2$ и дифенгидрамина – $96,7 \pm 11,4$. Таким образом, бетасерк, проявляющий H3-гистамин блокирующее действие [11] в отличие от дифенгидрамина, антагониста H1-гистаминорецепторов [12], оказывает мощное защитное действие в условиях полной ишемии головного мозга. Моксонидин, агонист имидазолиновых I1-рецепторов мозга, препятствует выделению норадреналина в окончаниях нейронов ствола мозга [11], что определяет у препарата появление умеренного нейропротективного эффекта.

Влияние препаратов на состояние агонального дыхания у мышей
на 6 день после черепно-мозговой травмы

Группа животных и препарат	Дни после ЧМТ	Продолжительность гаспинга (сек.)	Частота дыхательных движений
Интактные мыши	-	13,7±0,76	9,1±0,54
Опытная группа 1 (мыши после ЧМТ)	1	19,4±0,98*	10,6±0,8
Опытная группа 3 (мыши после ЧМТ))	6	13,7±1,7*	7,2±0,64*
Бетасерк 16 мг/кг	6	19,4±1,21*	8,8±0,71
Бетасерк 24 мг/кг	6	23,7±1,8*	9,1±1,21
Дифенгидрамин 50 мг/кг	6	12,4 ± 1,81	14,8 ± 2.23*
Моксонидин 0,2 мг/кг	6	17,7±1,5	7,4±1,2
Моксонидин 0,4 мг/кг	6	18,3±1,5*	7,4±1.21

Примечание. Значимость различий интактные животные – контроль (животные с ЧМТ): * – $p < 0,05$; контроль – опыт (животные с ЧМТ + препарат): * – $P < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Note. Significance of differences intact animals – control (animals with TBI): * – $p < 0.05$; control – experience (animals with TBI + drug): * – $P < 0.05$, ** – $p < 0.01$.

Влияние препаратов на устойчивость животных к гиперкапнической гипоксии определили у животных на 10 сутки после ЧМТ (рис. 1).

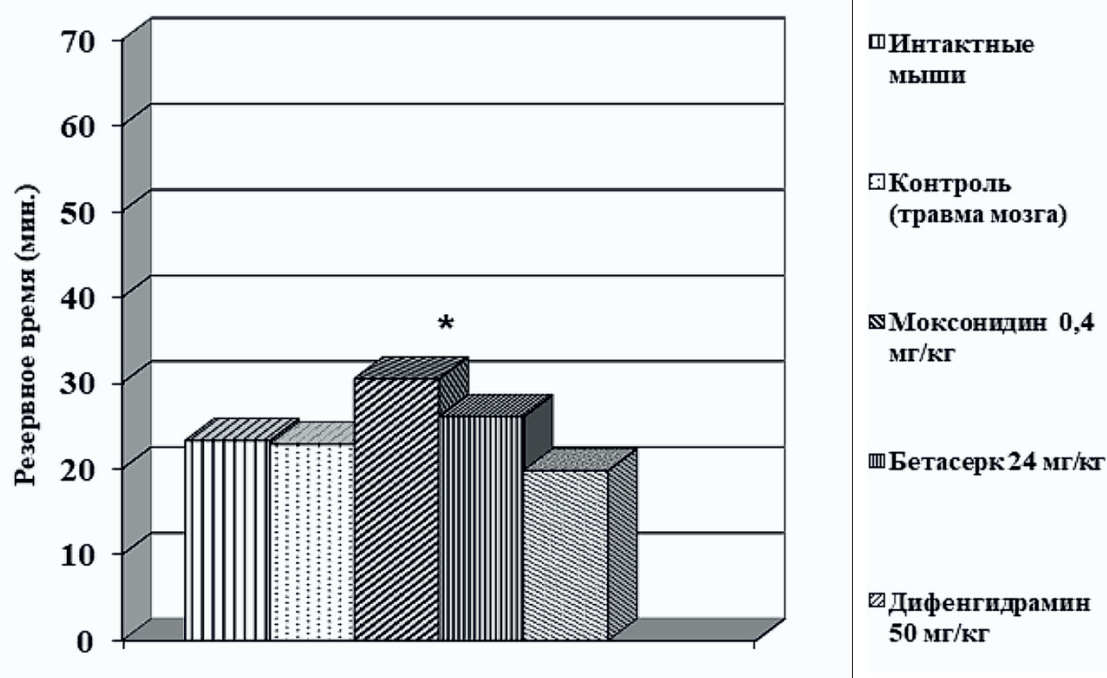


Рис. 1. Влияние препаратов на резервное время у травмированных мышей в условиях гиперкапнической гипоксии.

Примечание: Значимость различий контрольная группа – опытная группа: – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$

У интактных животных этот показатель равняется $23,3 \pm 2,7$ мин и незначительно снижается на 10 сутки острого периода ЧМТ (рис.1). Введение препаратов в течение 9 дней принесло следующие результаты: моксонидин увеличивает устойчивость травмированных мышей к гипоксической нагрузке на 18,4% ($P < 0,05$), бетасерк – на 13,9%, а дифенгидрамин ее уменьшает на 13%. Таким образом, исследование устойчивости животных к гиперкапнической гипоксии на фоне действия препаратов выявило наличие антигипоксических свойств исключительно у агониста I_1 - имидазолиновых рецепторов моксонидина.

Оценка изменений показателей выработки простой адаптивной реакции активного избегания, использующей нейрональные контуры процедурной памяти, выявила восстановление процесса обучения к 10 дню посттравматического периода. На фоне введения препаратов, начиная со 2 дня после ЧМТ, установлено благоприятное терапевтическое действие при назначении бетасерка в дозе 16 мг/кг. У животных отмечено сокращение времени поиска правильного двигательного ответа в первых 3 пробах, уменьшения на 51% количества проб, затраченных на выработку УРАИ, и сокращения времени обучения на 16% ($P < 0,05$). Напротив, моксонидин замедляет процесс выработки простого адаптивного ответа. Под его влиянием в значительной степени увеличивается время обучения УРАИ и требуется больше ЭКР, инициирующих становление условного поведенческого ответа.

Таблица 3.

Влияние препаратов на выработку условной реакции активного избегания у мышей с черепно-мозговой травмой

Группа животных и препарат	Время поиска в первых 3 пробах (сек.).	Число проб, затраченных на обучение до критерия	Время обучения (сек.)	Число ЭКР, нанесенных за период обучения
Интakтные мыши	$50,4 \pm 5,7$	$14,7 \pm 1,41$	$57,8 \pm 2,8$	$64,6 \pm 5,7$
Мыши с ЧМТ (10 день)	$60,2 \pm 5,7$	$22,4 \pm 1,4^*$	$60,9 \pm 2,9$	$60,3 \pm 7,2$
Дифенгидрамин 50 мг/кг	$157,3 \pm 16,7^*$	$19,4 \pm 1,9$	$68,9 \pm 2,9$	$102,4 \pm 10,4^*$
Бетасерк 16 мг/кг	$14,9 \pm 1,41^*$	$11,7 \pm 1,41^*$	$51,4 \pm 1,41^*$	$26,2 \pm 3,41$
Моксонидин 0,4 мг/кг	$39,9 \pm 5,7^*$	$23,7 \pm 1,41$	$190,6 \pm 1,41^{**}$	$96,2 \pm 4,41^*$

Примечание. Значимость различий интактные животные – контроль (животные с ЧМТ): * – $p < 0,05$; контроль – опыт (животные с ЧМТ + препарат): * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

Нейропротективные свойства препаратов, наряду с защитными свойствами в отношении повреждающих факторов различного происхождения, могут быть связаны с устранением энергетического дефицита гипоксического генеза или благоприятного действия на адаптационные механизмы [8, 9, 13]. Как показали исследования, препараты могут обладать многофакторным защитным действием [1, 3, 4]. В настоящей работе бетасерк, наряду с антиишемическим влиянием, активирует выработку адаптивных поведенческих реакций. Эти свойства бетасерка могут иметь определенное терапевтическое значение при устранении последствий острого периода ЧМТ. В основе развития наиболее тяжелых неврологических синдромов у больных с ЧМТ видят дисфункцию глутаматергических, холинергических, допаминергических систем мозга [4, 14]. Наши исследования позволяют выделить важную роль имидазолиновых I_1 - рецепторов ствола мозга. В частности, антиишемическая и антигипоксическая активность агониста имидазолиновых I_1 - рецепторов моксонидина позволяет уменьшить выраженность ведущих факторов вторичного повреждения травмированного мозга. Сходным образом действуют агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов мафедин и клонидин [15], модифицирующие функции тех же нейронов ствола мозга, что и агонисты I_1 - имидазолиновых рецепторов [11]. Следовательно, целесообразны дальнейшие исследования возможности применения моксонидина и бетасерка при травматических расстройствах кровообращения мозга.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов:

Финансирование исследования проводилось за счет средств ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Белозерцев Ю.А. – 25 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования).

Белозерцев Ф.Ю. – 15 % (анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Романюк С.В. – 15 % (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Юнцев С.В. – 15 % (анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Сафронова Е.С. – 15 % (анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Слободенюк Т.Ф. – 15 % (анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Потапов А.А. и соавт. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг. Вопросы нейрохирургии. 2016. 80(1). 98-106 DOI: 10.17116/neiro201680198-106.
2. Зайцев О.С. Выбор нейрометаболического средства при тяжелой травме мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. N 9. 66-69.
3. Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А. Значение саногенетических механизмов в терапии травмы мозга. Чита: РИК ЧГУ. 2004. 107
4. Александрова Е.В., Потапов А.А., Зайцев О.С. Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травме мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. 115(7). 40-46.
5. St-John W.M. Rostral medullary respirator, neuronal activities of decerebrate cats in eupnea, apnea and gasping. Resp. Physn. 1999. 116(1). 47-65.
6. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина. 2005. 277-294.
7. Катунина Н.П., Кухарева О.В., Гнеушев И.М., Катунин М.П. Изучение антигипоксической активности цинксодержащих соединений на модели острой гипоксии с гиперкапнией. Экспериментальная и клиническая фармакология. Научные основы поиска и создания новых лекарств. 2018. 81. Приложение. 253.
8. Белозерцев Ю.А., Белозерцев Ф.Ю., Ширшов Ю.А. Лекарственная коррекция мнестических расстройств при болезни Альцгеймера. Чита: РИЦ ЧГМА. 2015. 102.
9. Белозерцев Ю.А., Белозерцев Ф.Ю., Ширшов Ю.А., Юнцев С.В. Коррекция мнестических расстройств при инсомнии. Чита: РИЦ ЧГМА. 2015. 125
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера. 2003. 312.
11. Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии для врачей. М.: ИФ «Физико-математическая литература». 2006. 517.
12. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. Москва-Волгоград, 1999. 217-255.
13. Федоров В.Н., Вдовиченко В.П., Зубова Т.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Нейропротективные свойства олигопептидов. Экспериментальная и клиническая фармакология. Научные основы поиска и создания новых лекарств. 2018. 81. Приложение. 253.

14. Alexandrova E., Zaitsev O., Tenedieva V., Vorobiov Y., Sychev A., Zakharova N., Potapov A. Neurological syndromes associated with glutamatergic, cholinergic and dopamiergic systems dysfunction after severe brain trauma. *Brain Injury*. Taylor & Francis (United Kingdom). 2014. 28(5-6). 718-719.
15. Сысоев Ю.И., Оковитый С.В. Эффективность использования нового агониста альфа-2-адренорецепторов в острый период черепно-мозговой травмы у крыс. *Экспер. и клиническая фармакология*. Научные основы поиска и создания новых лекарств. 2018. 81. Приложение. 237-238.

References

1. Potapov A.A. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury. Part 2. Intensive therapy and neuromonitoring. *Questions of Neurosurgery*. 2016. 80(1). 98-106 DOI: 10.17116/neiro201680198-106. in Russian.
2. Zaitsev O.S. The choice of a neurometabolic agent for severe brain injury. *J. of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2010. 9. 66-69. in Russian.
3. Belozertsev F.Yu., Belozertsev, Yu.A. The importance of sanogenetic mechanisms in the therapy of brain injury. Chita: RICK ChSMA. 2004. 107. in Russian.
4. Alexandrova E.V., Potapov A.A., Zaitsev O.S. Clinical syndromes of dysfunction of neurotransmitter systems in severe brain injury. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2015. 115(7). 40-46. in Russian.
5. St-John W.M. Rostral medullary respirator, neuronal activities of deceribrate cats in eupnea, apneusis and gasping. *Resp. Physn*. 1999. 116(1). 47-65.
6. Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. Methodological guidelines for the study of nootropic activity of pharmacological substances. *Guidelines for the experimental study of new pharmacological substances*. ed. R.U. Khabrieva. M.: Medicine. 2005. 277-294. in Russian.
7. Katunina, N.P., Kukhareva O.V., Gneushev I.M., Katunin M.P. Study of antihypoxic activity of zinc-containing compounds on a model of acute hypoxia with hypercapnia. *Experimental and clinical pharmacology*. "Scientific foundations of the search and creation of new drugs". 2018. 81. Supplement. 253. in Russian.
8. Belozertsev Yu.A., Belozertsev F.Yu., Shirshov Yu.A. Drug correction of mnesitic disorders in Alzheimer's disease. Chita: RIC CHGMA. 2015. 102. in Russian.
9. Belozertsev Yu.A., Belozertsev F.Yu., Shirshov Yu.A., Yuntsev S.V. Correction of mnesitic disorders in insomnia. Chita: RIC CHGMA. 2015. 125. in Russian.
10. Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package. M.: Media Sphere. 2003. 312. in Russian.
11. Vengerovsky A.I. Lectures on pharmacology for doctors. M.: IF "Physico-mathematical literature". 2006. 517. in Russian.
12. Sergeev P.V., Shimanovsky N.L., Petrov V.I. Receptors of physiologically active substances. Moscow-Volgograd, 1999. 217-255. in Russian.
13. Fedorov V.N., Vdovichenko V.P., Zubova T.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Neuroprotective properties of oligopeptides. *Experimental and clinical pharmacology*. "Scientific foundations of the search and creation of new drugs 2018. 81. Supplement. 253.
14. Alexandrova E., Zaitsev O., Tenedieva V., Vorobiov Y., Sychev A., Zakharova N., Potapov A. Neurological syndromes associated with glutamatergic, cholinergic and dopamiergic systems dysfunction after severe brain trauma. *Brain Injury*. Taylor & Francis (United Kingdom). 2014. 28(5-6). 718-719. in Russian.
15. Sysoev Yu.I., Okovity S.V. The effectiveness of using a new alpha-2-adrenergic receptor agonist in the acute period of traumatic brain injury in rats. *Experimental and clinical pharmacology*. Scientific foundations of the search and creation of new drugs. 2018. 81. Supplement. 237-238. in Russian.

**Евстафьева Ю.В., Дударева В.А., Бобрович В.В.
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ВРАЧЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а

Цель исследования: оценка качества жизни врачей в Забайкальском крае.

Материалы и методы. Проведено социологическое исследование с созданием анкеты на основе опросника ВОЗКЖ-100, включающей шкалы: физического здоровья, психологического состояния, уровня независимости, социальных отношений, окружающей среды. В анкетировании приняли участие две группы респондентов. Исследуемую группу составили 475 врачей разных специальностей, трудоустроенных в государственных медицинских организациях Забайкальского края. В контрольную группу вошли 242 жителя региона, работающих в различных сферах деятельности, не являющихся медицинскими работниками. Статистическая обработка данных проводилась с использованием метода параметрического анализа с расчетом относительных величин, их ошибок, критерия достоверности разности Стьюдента. Различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты. При оценке физического здоровья определено, что врачи имеют большую занятость на работе ($47,3 \pm 3,2\%$), дополнительное трудоустройство ($45,1 \pm 3,2\%$), мало внимания уделяют занятиям хобби, отдыху ($8,9 \pm 1,2\%$) ($p < 0,05$), что приводит к снижению жизненной активности. По шкале психологического здоровья установлено, что врачи часто испытывают негативные эмоции ($55,7 \pm 3,2\%$) ($p < 0,05$). По шкале независимости достоверно определено преобладание высокого уровня работоспособности среди врачей ($30,8 \pm 3,0\%$), в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). При оценке социальных отношений как среди врачей, так и в контрольной группе отмечен относительно высокий уровень удовлетворенности взаимоотношениями в коллективе и с близкими людьми. По шкале окружающей среды среди врачей отмечается невысокая удовлетворенность финансовым положением ($48,9 \pm 3,3\%$), отсутствие возможности полноценно отдохнуть ($16,9 \pm 2,4\%$), что негативно влияет на состояние здоровья и снижает качество жизни.

Заключение. При оценке качества жизни врачей Забайкальского края определены низкие показатели по шкалам физического и психологического здоровья, что связано со сложным физическим и интеллектуальным трудом, ответственностью за здоровье и жизнь пациентов.

Ключевые слова: качество жизни врачей, опросник качества жизни, физическое здоровье, психологическое здоровье

Evstafeva Y.V., Dudareva V.A., Bobrovich V.V.

THE QUALITY OF LIFE OF DOCTORS OF THE TRANS-BAIKAL TERRITORY

Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000

The aim of the research: assessment of the quality of life of doctors in the Trans-Baikal Territory.

Materials and methods. A sociological study was conducted with the creation of a questionnaire based on the WHOQOL-100 questionnaire, including scales of physical health, psychological state, level of independence, social relations, and the environment. Two groups of respondents took part in the survey. The study group consisted of 475 doctors of various specialties employed in state medical organizations of the Trans-Baikal Territory. The control group included 242 residents of the region working in various fields of activity, who are not medical workers. Statistical processing of the data was carried out using the method of parametric analysis with the calculation of relative values, their errors, Student's criterion was used. The difference was considered statistically significant at $p < 0,05$.

Results. When assessing physical health, it was determined that doctors have more employment at work ($47,3 \pm 3,2\%$), additional employment ($45,1 \pm 3,2\%$), pay little attention to hobbies, recreation ($8,9 \pm 1,2\%$) ($p < 0,05$), which leads to a decrease in vital activity. According to the psychological health scale, it was found that doctors often experience negative emotions ($55,7 \pm 3,2\%$) ($p < 0,05$). According to the independence scale, the

prevalence of a high level of efficiency among doctors was reliably determined ($30,8 \pm 3,0\%$), in comparison with the control group ($p < 0,05$). When assessing social relations, both among doctors and in the control group, a relatively high level of satisfaction with relationships in the team and with close people was noted. According to the environmental scale, there is low satisfaction with the financial situation among doctors ($48,9 \pm 3,3\%$), lack of opportunity to fully rest ($16,9 \pm 2,4\%$), which negatively affects the state of health and reduces the quality of life.

Conclusion. *When assessing the quality of life of doctors of the Trans-Baikal Territory, lower indicators were determined on the scales of physical and psychological health, which is associated with complex physical and intellectual work, responsibility for the health and life of patients.*

Key words: *quality of life of doctors, quality of life questionnaire, physical health, psychological health*

Согласно Указу Президента Российской Федерации от 21 июля 2020 г. № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года» [1], самым важным объектом в государстве, на который должны быть направлены все преобразования, является гражданин. Основными целями, помимо сохранения численности населения, выступают: повышение уровня жизни граждан, создание комфортных условий для их проживания, а также раскрытие таланта каждого человека. Одним из показателей развития потенциала человека является качество жизни [2]. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), качество жизни – это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. Качество жизни определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами жизни человека, имеющими для него важное значение и влияющими на него [3]. В литературных источниках качество жизни определяется в более широком смысле как условия жизни, работа и занятость, отдых и развлечения, окружающая среда, доступность здравоохранения, образования и т.д. [4–6]. Кроме этого, показатель качества жизни используется для оценки экономического благополучия страны [7]. Несмотря на субъективность оценки, данный показатель выступает тонким индикатором, отражающим изменения в жизни населения. Описываемый показатель универсальный и используется разными странами в целях анализа и сравнения качества жизни между территориями, внутри государства – между людьми разных социальных статусов, специальностей и т.д.

На качество жизни человека оказывает влияние большое число разнообразных факторов: социально-экономические условия, территория проживания, уровень дохода, материальное благополучие, социальное окружение, состояние окружающей среды и др. Одним из ключевых составляющих, определяющих качество жизни, является профессия и работа.

Профессия врача отличается особой значимостью для сохранения здоровья и жизни населения, что формирует у таких специалистов приоритет долга перед своей работой личным интересам, жертвенность, умение сострадать, требует самоотверженного служения своему делу, непрерывного совершенствования знаний и навыков и т.д. Вместе с тем, постоянные преобразования в здравоохранении, особенности нормирования труда медицинских работников, уровень заработной платы, реформы медицинского образования, дефицит медицинских кадров, отношение общества к профессии врача определяют качество жизни специалистов с высшим медицинским образованием [8].

По данным ряда исследователей (Н.В. Говорин, П.Б. Ионов, И.Л. Кром, Д.А. Самофалов и др.) определено, что качество жизни врачей в разных регионах Российской Федерации, независимо от специальности, остается в значительной степени на невысоком уровне [6, 8].

Целью исследования явилась оценка качества жизни врачей в Забайкальском крае.

Материалы и методы.

Исследование проведено в период 2022–2023 гг. с помощью социологического опроса, в котором приняли участие врачи разных специальностей, практикующие в медицинских организациях государственной формы собственности на территории Забайкальского края. Для оценки качества жизни разработана анкета, в основе которой использован опросник ВОЗКЖ-100 (ВОЗ: качество жизни; WHOQOL – World Health Organization's Quality of Life), версия февраль 1995 г. [3]. Вопросы в анкете систематизированы в пять блоков и позволяют по шкалам оценить составляющие качества жизни, определенные ВОЗ: шкала

физического здоровья, психологического состояния, уровня независимости, социальных отношений, окружающей среды. Дополнительно в анкету включены вопросы о трудоустройстве, продолжительности рабочего времени, стаже работы, специальности, семейном положении респондентов. Исследуемую группу составили 475 врачей, среди которых $78,5 \pm 3,0\%$ – женщины и $21,5 \pm 5,8\%$ – мужчины. У большинства опрошенных – $58,2 \pm 4,2\%$ медицинский стаж составил более 10 лет (рис. 1). В структуре респондентов по количеству занимаемых ставок $51,5 \pm 4,5\%$ врачей работают на одну ставку и менее, $48,5 \pm 12,9\%$ занимают более одной ставки (рис. 2). Основную группу опрошенных составили врачи следующих специальностей: психиатры ($19,9 \pm 3,1\%$), педиатры ($11,8 \pm 2,8\%$), терапевты ($11,2 \pm 2,5\%$), организаторы здравоохранения ($6,8 \pm 1,2\%$), оториноларингологи ($6,2 \pm 1,1\%$), хирурги ($5,6 \pm 0,8\%$), акушеры-гинекологи ($5 \pm 0,7\%$), анестезиологи-реаниматологи ($3,1 \pm 0,6\%$), стоматологи ($3,1 \pm 0,6\%$) и др.

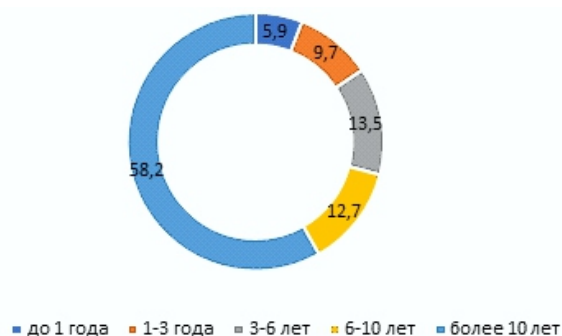


Рис. 1. Распределение врачей по стажу работу в медицинских организациях, %.

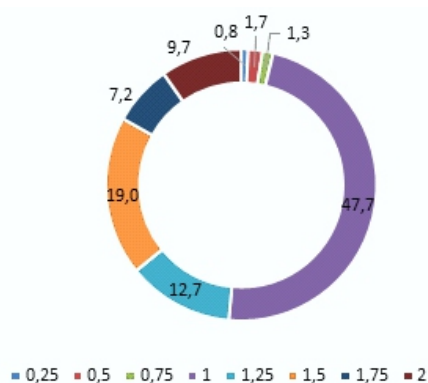


Рис. 2. Распределение врачей по количеству занимаемых ставок в медицинских организациях, %.

Контрольная группа включала 242 жителя Забайкальского края, работающих в различных сферах деятельности, не являющихся медицинскими работниками. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, полу, семейному положению. Статистическая обработка данных проводилась с использованием метода параметрического анализа с расчетом относительных величин, их ошибок, критерия достоверности разности Стьюдента. Различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Оценка качества жизни врачей выполнялась последовательно по пяти шкалам.

Шкала физического здоровья позволила дать субъективную оценку здоровья респондентов, которое может ухудшаться из-за физической боли или физического дискомфорта, определить уровень усталости, недостатка энергии. Оценка критериев по шкале физического здоровья не выявила различий между исследуемой и контрольной группами ($p > 0,05$). Среди врачей, принявших участие в опросе, $63,3 \pm 3,9\%$ оценили свое здоровье как удовлетворительное, $23,2 \pm 2,7\%$ – как хорошее, $13,1 \pm 2,2\%$ – как плохое и $0,4 \pm 0,4\%$ – очень хорошее. В группе сравнения $69 \pm 3,9\%$ респондентов оценили свое здоровье удовлетворительно, $23,2 \pm 3,5\%$ – хорошо. Среди врачей часто испытывают боль и дискомфорт $53,6 \pm 3,2\%$

опрошенных, среди респондентов контрольной группы данный показатель составил $44,4 \pm 4,2\%$. При этом часто обращаются за медицинской помощью $10,1 \pm 1,9\%$ врачей и $12 \pm 2,7\%$ работников немедицинской сферы.

Для оценки жизненной активности респондентам предложено ответить, как они распоряжаются своим временем (рис. 3). В группе опрошенных врачей основная доля – $47,3 \pm 3,2\%$ отметили, что им хватает времени только на выполнение своей непосредственной работы, $23,2 \pm 2,7\%$ успевают и работать, и заниматься любимым делом, только каждый пятый дополнительно указывает, что имеет возможность запланировано отдохнуть. Большинству респондентов немедицинских специальностей – $44,4 \pm 4,2\%$, удастся и работать, и отдыхать, и лишь $9,2 \pm 2,4\%$ не занимаются ничем, кроме работы. Так, респондентам из числа врачей статистически значимо чаще хватает времени только на работу, в отличие от сг

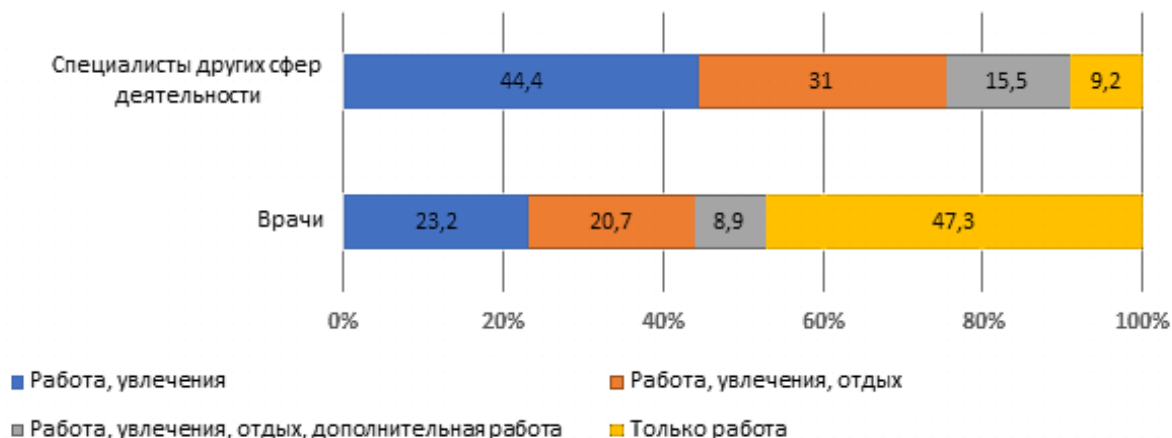


Рис. 3. Жизненная активность врачей и специалистов немедицинской сферы деятельности, %.

По данным опроса у большинства врачей – $38 \pm 3,2\%$ продолжительность рабочего времени составляет 6-8 часов, у $28,3 \pm 2,9\%$ – 8-10 часов, у $14,3 \pm 2,3\%$ – 16-24 часа. При этом, у $25 \pm 2,7\%$ врачей, которые подрабатывают дежурными врачами, среднее число дежурств в месяц составляет от 8 и более, т.е. каждый четвертый опрошенный практически половину месяца проводит на круглосуточной работе. Респонденты из числа врачебного персонала достоверно чаще имеют дополнительную работу – $45,1 \pm 3,2\%$, чем в контрольной группе – $26,1 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$). При этом $34,6 \pm 3,1\%$ врачей имеют дополнительные источники заработка вне сферы здравоохранения. Вместе с тем у $18,6 \pm 2,5\%$ опрошенных врачей доход на одного члена семьи не превышает прожиточный минимум. В контрольной группе данное значение составляет $21,1 \pm 3,4\%$.

Нервное напряжение достоверно чаще испытывают респонденты из исследуемой группы – в $59,5 \pm 3,2\%$ случаев (в контрольной – $33,8 \pm 3,9\%$) ($p < 0,05$), что связано с особенностями сложной профессиональной деятельности, постоянно растущими требованиями к врачам как со стороны системы здравоохранения, так и со стороны пациентов, необходимостью постоянного совершенствования знаний и навыков и т.д. (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение мнений врачей и специалистов других сфер деятельности о частоте
нервного напряжения

Уровень работоспособности	Исследуемая группа	Контрольная группа	Критерий достоверности разности, t
Редко	$14,4 \pm 2,9\%$	$3,8 \pm 1,2\%$	3,24*
Иногда	$36,7 \pm 3,1\%$	$52,1 \pm 4,2\%$	2,94*
Часто	$59,5 \pm 3,2\%$	$33,8 \pm 3,9\%$	5,05*

Примечание: * – статистическая значимость различий при $p < 0,05$.

Таким образом, при оценке физического здоровья, несмотря на отсутствие различий в ответах респондентов по субъективной оценке своего здоровья, определено, что врачи имеют большую занятость на работе, дополнительное трудоустройство, мало внимания уделяют занятиям хобби, отдыху, имеют более высокий уровень нервного напряжения, что приводит к утомлению, снижению жизненной активности и, как следствие, негативно сказывается на качестве жизни.

С помощью **шкалы психологического здоровья** оценены склонность к негативным эмоциям, к желанию и способности изучать и познавать новое в профессиональной сфере, уровень собственного достоинства и ценность к себе, способность принимать свои слабые и сильные стороны без осуждения. Отрицательные эмоции (гнев, страх, беспокойство) врачи испытывают чаще ($55,7 \pm 3,2\%$), чем респонденты иных сфер деятельности ($31,7 \pm 3,9\%$) ($p < 0,05$). Данный показатель, свидетельствующий об эмоциональном состоянии, может указывать на ограничения в выполняемой профессиональной деятельности. В числе опрошенных исследуемой группы $81 \pm 2,7\%$ интересуются новинками в медицине, в контрольной группе – $62,5 \pm 3,8\%$ опрошенных проявляют интерес к нововведениям в своей профессии. Основными источниками знаний для врачей выступают: специальная литература – $67,2 \pm 2,7\%$, научные конференции – $59,9 \pm 2,9\%$, выполнение научной работы – $13,5 \pm 1,9\%$. Для врачей важным является постоянное совершенствование профессиональных знаний и навыков. Отсутствие заинтересованности в новой информации у $19 \pm 1,5\%$ врачей может свидетельствовать о профессиональном выгорании [9]. Вместе с тем большинство врачей ($77,6 \pm 2,7\%$) отмечают, что они легко осваивают новые знания, умения в своей работе. Данные результаты сопоставимы с контрольной группой, где среди респондентов данный вариант ответа выбрали $68,3 \pm 3,9\%$ опрошенных.

При ответе на вопрос об уровне самопринятия и самоуважения чаще всего врачи, как и респонденты контрольной группы, выбирали вариант «средний» – $67,5 \pm 3,0\%$ и $73,2 \pm 3,7\%$, соответственно. Уменьшение данного критерия психологического здоровья может быть связано со снижением успешности, уменьшением ценности профессиональных достижений, недовольством собой [8]. Так, полностью удовлетворены результатами своего труда лишь $21,9 \pm 2,7\%$ врачей и $30,3 \pm 3,9\%$ специалистов немедицинской сферы деятельности. Наибольшее число респондентов в обеих группах имеют частичную удовлетворенность достижениями в своей работе ($68,8 \pm 3,0\%$ среди врачей, $61,3 \pm 4,1\%$ – в контрольной группе).

Таким образом, при оценке качества жизни по шкале психологического здоровья определено, что врачи часто испытывают негативные эмоции, у пятой части специалистов отсутствует интерес к обучению, получению новой информации, что может указывать на профессиональное выгорание.

Шкала независимости включает оценку степени работоспособности и позволяет оценить влияние жизненной энергии на качество жизни. Большинство респондентов в группе врачей и в группе специалистов без медицинского образования оценили свой уровень работоспособности как средний – $61,2 \pm 3,2\%$ и $66,2 \pm 3,9\%$, соответственно (табл. 2). Вместе с тем, достоверно определено преобладание высокого уровня работоспособности среди врачей ($30,8 \pm 3,0\%$), в сравнении с контрольной группой ($18,3 \pm 3,3\%$) ($p < 0,05$). Профессиональная деятельность, связанная с оказанием медицинской помощи, оперативным принятием решений, мобилизованностью, в целях спасения жизни людей, развивает у медицинских работников выносливость, стойкость, способность работать на износ.

Таблица 2.

Распределение мнений врачей и специалистов других сфер деятельности об уровне работоспособности

Уровень работоспособности	Исследуемая группа	Контрольная группа	Критерий достоверности разности, t
Высокий	$30,8 \pm 3,0\%$	$18,3 \pm 3,3\%$	2,83*
Средний	$61,2 \pm 3,2\%$	$66,2 \pm 3,9\%$	0,99
низкий	$8,0 \pm 1,8\%$	$15,5 \pm 3,0\%$	2,13*

Примечание: * – статистическая значимость различий при $p < 0,05$.

Шкала социальных отношений измеряет степень социальной активности, общественной жизни или уровень общения. Оценка данного критерия позволяет определить уровень взаимоотношений в семье, в коллективе, степень социально-психологического климата. Так, среди врачей и специалистов других сфер деятельности отмечен относительно высокий уровень удовлетворенности взаимоотношениями в коллективе – $66,7 \pm 3,1\%$ и $73,9 \pm 3,7\%$ соответственно. Однако удовлетворенность взаимоотношениями с начальством среди врачей ($32,1 \pm 3,0\%$) достоверно ниже, чем в контрольной группе ($66,9 \pm 3,9\%$) ($p < 0,05$). Данные результаты могут быть связаны с наличием в сфере здравоохранения строгой административно-командной системы управления, строгих требований к оценке работы медицинского персонала. Врачи ($82,3 \pm 2,5\%$), как и респонденты контрольной группы ($78,2 \pm 3,5\%$), указывают на высокую степень понимания и поддержки со стороны близких людей. В целом, оценка качества жизни по шкале социальных отношений не определила существенных отличий в исследуемой и контрольной группах.

Шкала окружающей среды позволяет оценить степень влияния финансового положения, жилищно-бытовых условий на качество жизни. Степень удовлетворенности своим финансовым положением невысока как среди врачей – $48,9 \pm 3,3\%$, несмотря на наличие дополнительных источников дохода, так и в контрольной группе – $44,4 \pm 4,2\%$. В подавляющем большинстве респонденты исследуемой и контрольной групп довольны жилищно-бытовыми условиями ($63,3 \pm 3,2\%$ и $78,9 \pm 3,4\%$, соответственно). При оценке возможностей для полноценного отдыха в группе врачей отмечаются более низкие значения – $16,9 \pm 2,4\%$ против $36,6 \pm 4,0\%$ в контрольной группе ($p < 0,05$), что может быть связано как с невысоким уровнем дохода респондентов, так и с отсутствием времени на отдых. По мнению врачей, только у $6,8 \pm 1,6\%$ заработная плата составляет 200% от средней заработной платы в регионе. Социальным статусом удовлетворены $59,9 \pm 3,2\%$ врачей и $69,7 \pm 3,9\%$ респондентов контрольной группы.

Таким образом при оценке качества жизни среди врачей по шкале окружающей среды отмечается невысокая удовлетворенность финансовым положением, жилищно-бытовыми условиями, отсутствие возможности у медицинских работников полноценно отдыхать, что может оказывать влияние как на состояние здоровья, так и в целом на качество жизни.

Заключение. Качество жизни – сложное понятие, включающее субъективную оценку человеком различных факторов, влияющих на него. Анализ качества жизни, в соответствии со шкалами, разработанными ВОЗ, позволяет охарактеризовать физическое, психологическое и социальное благополучие врачей и выявить особенности, связанные с их профессией. При анализе качества жизни врачей Забайкальского края по основным характеристикам получены результаты, сопоставимые с результатами респондентов контрольной группы – специалистами, работающими вне сферы здравоохранения. Однако, достоверно определено, что врачи имеют более высокий уровень работоспособности, практически половина дополнительно трудоустроены, им не хватает времени на отдых, хобби, они чаще других испытывают нервное напряжение, отрицательные эмоции, четверть не интересуются актуальной информацией, не получает новые знания, что может быть индикатором профессионального выгорания. Таким образом, среди врачей определено более низкое качество жизни по шкалам физического и психологического здоровья, что связано со сложным физическим и интеллектуальным трудом, ответственностью за здоровье и жизнь пациентов, непрерывным обучением и совершенствованием в профессиональной сфере. Полученные результаты могут быть использованы для изучения влияния качества жизни врачей на качество оказания медицинской помощи и в дальнейшем для принятия управленческих решений, связанных с кадровой политикой в регионе.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Концепция и дизайн исследования – Евстафьева Ю.В.

Анализ литературы по теме исследования – Дударева В.А., Бобрович В.В.

Написание текста – Евстафьева Ю.В., Дударева В.А.

Редактирование – Евстафьева Ю.В., Бобрович В.В.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Долевое участие каждого автора:

Евстафьева Ю.В. – 34%

Дударева В.А. – 33%

Бобрович В.В. – 33%

Список литературы:

1. Указ Президента Российской Федерации № 474 от 21.07.2020 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года» URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45726> (Дата обращения: 20 августа 2023).
2. Бобков В.Н., Бобков Н.В. Развитие потенциала человека и качества жизни как условие процветания российского Дальнего востока. Уровень жизни населения регионов России. 2017. 2. 141-148.
3. Measuring Quality of Life. URL: <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-100> (Дата обращения: 20 августа 2023).
4. Алексеев Ю.П. Социальная политика: Учеб. пособие. М. 2011.
5. Антонова О.А. Качество жизни населения и качество трудовой жизни. Вестник Челябинского государственного университета. 2022. 6. 30-41. <https://doi.org/10.47475/1994-2796-2022-10604>.
6. Ионов П.Б., Карелин А.О. Особенности качества жизни врачей-стоматологов, оказывающих помощь детям в государственных детских стоматологических поликлиниках. Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. 2020. 35-36. 64-74.
7. Лебедева Л.С. «Качество жизни»: ключевые подходы и структура понятия. Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены. 2018. 4. 68-80. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2018.4.04>.
8. Говорин Н.В., Бодагова Е.А. Социальное функционирование и качество жизни врачей. Забайкальский медицинский вестник. 2012. 2. 71-77.
9. Самофалов Д.А., Чигрина В.П., Тюфилин Д.С. и соавт. Профессиональное выгорание и качество жизни врачей в Российской Федерации в 2021 г. Социальные аспекты здоровья населения. 2023. 1(69). 1-23. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-1-1>.

References

1. Decree of the President of the Russian Federation No. 474 of July 21, 2020 "On the national development goals of the Russian Federation for the period until 2030" URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45726> (date of the application: 20 Aug 2023). in Russian.
2. Bobkov V.N., Bobkov N.V. Development of human potential and quality of life as a condition for prosperity of the Russian Far East. Uroven' zhizni naseleniya regionov Rossii. 2017. 2. 141-148. in Russian.
3. Measuring Quality of Life. available from: <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-100> (20 Aug 2023). in Russian.
4. Alekseev Yu.P. Social policy: tutorial. M. 2011. in Russian.
5. Antonova O.A. The quality of life of the population and the quality of working life. Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta. 2022. 6. 30-41. <https://doi.org/10.47475/1994-2796-2022-10604>. in Russian
6. Ionov P.B., Karelin A.O. Features of the quality of life of dentists providing care to children in state children's dental clinics. Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni. 2020. 35-36.

64-74. in Russian

7. Lebedeva L.S. «Quality of life»: key approaches and the structure of the concept. Monitoring obshchestvennogo mneniya: Ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny. 2018. 4. 68-80. <https://doi.org/10.14515/monitoring.2018.4.04>. in Russian
8. Govorin N.V., Bodagova E.A. Social functioning and quality of life of doctors. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2012. 2. 71-77. in Russian
9. Samofalov D.A., Chigrina V.P., Tyufilin D.S. et al. Professional burnout and the quality of life of doctors in the Russian Federation in 2021. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2023. 1(69). 1-23. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-1-1>. in Russian

¹Зайка А.А., ^{2,3,4}Юрьева Т.Н., ⁵Семёнова Н.В.**ОСОБЕННОСТИ РЕГИОНАРНОГО КРОВОТОКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ И ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ**¹*Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения Клиническая больница Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук, 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 283В;*²*Иркутский филиал Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Федорова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 337;*³*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100;*⁴*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;*⁵*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16*

Цель: исследовать показатели регионарного кровообращения по данным ультразвуковой доплерографии сосудов шеи и реоэнцефалографии с «изолированной» дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и в сочетании с хронической ишемической нейрооптикопатией для уточнения возможных патогенетических механизмов формирования коморбидного состояния.

Материалы и методы исследования. Обследовано 77 пациентов в возрасте от 58 лет до 72 лет, 15 пациентов – группа контроля, у 62 диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия 2 стадии. По наличию/отсутствию хронической ишемической нейрооптикопатии последняя группа была разделена на две: первая – с «изолированной» ДЭ (n=30), вторая – с ДЭ в сочетании с хронической ишемической нейрооптикопатией (n=32). Всем пациентам проводилась ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов (УЗДГ БЦА) и реоэнцефалография (РЭГ).

Результаты. У пациентов с ДЭ на фоне атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий различной степени выраженности повышается тонус крупных артерий головного мозга; зафиксирована склонность к ангиоспазму мелких артериальных сосудов; нарушен венозный отток из полости черепа. Присоединение хронической ишемической нейрооптикопатии при дисциркуляторной энцефалопатии сопровождается изменениями УЗДГ БЦА и РЭГ: выраженное атеросклеротическое поражение сосудов шеи, нарастание утолщения комплекса «интима-медиа»; формирование стенозов в области бифуркаций с 2 сторон; снижение скорости кровотока по сонным артериям и ее ветвям; снижение систолического притока крови во всех бассейнах головного мозга; повышение периферического сосудистого сопротивления, отражающего ангиоспазм артериол, более выраженный в ВББ; нарастание гипертонуса крупных, средних и мелких артерий; ухудшение венозного оттока из полости черепа.

Выводы. Выявленные нарушения регионарного кровообращения по данным УЗДГ БЦА и РЭГ у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией могут являться патогенетическими механизмами формирования коморбидной патологии и сопровождать дебютирование и прогрессирование хронической ишемической нейрооптикопатии у этих больных.

Ключевые слова: хроническая ишемическая оптическая нейропатия, дисциркуляторная энцефалопатия,

¹ Zaika A.A., ^{2,3,4} Iureva T.N., ⁵ Semenova N.V.

FEATURES OF REGIONAL BLOOD FLOW IN CHRONIC ISCHEMIC OPTIC NEUROPATHY AND DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

¹ *Clinical Hospital of the Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 283 V Lermontova str., Irkutsk, Russia, 664033,*² *Irkutsk branch of S.Fyodorov "Eye microsurgery" Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, 337 Lermontova str., Irkutsk, Russia, 664033;*³ *Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 100 Yubileyny, Irkutsk, Russia, 664049;*⁴ *Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, Russia; 664003;*⁵ *Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, 16 Timiryazeva str., Irkutsk, Russia; 664003*

Purpose: to investigate the indicators of regional blood circulation according to ultrasound dopplerography of the neck vessels and rheoencephalography with "isolated" dyscirculatory encephalopathy (DE) and in combination with chronic ischemic neuroopticopathy to clarify the possible pathogenetic mechanisms of the comorbid state formation.

Materials and methods of research. 77 patients aged 58 to 72 years were examined, 15 patients were in the control group, 62 patients were diagnosed with stage 2 dyscirculatory encephalopathy. According to the presence/absence of chronic ischemic neuroopticopathy, the latter group was divided into two: the first – with "isolated" DE (n=30), the second – with DE in combination with chronic ischemic neuroopticopathy (n=32). All patients underwent Doppler Ultrasonography of brachiocephalic vessels (DU BCV) and rheoencephalography (REG).

Results. In patients with DE, against the background of atherosclerotic lesions of brachiocephalic arteries of varying severity, the tone of large cerebral arteries increases; a tendency to angiospasm of small arterial vessels is recorded; venous outflow from the cranial cavity is disturbed. The addition of chronic ischemic neuroopticopathy in dyscirculatory encephalopathy is accompanied by changes in the DU BCV and REG: pronounced atherosclerotic lesion of the neck vessels, an increase in the intima-media complex thickness; the formation of stenoses in the bifurcation area from 2 sides; a decrease in the speed of blood flow through the carotid arteries and its branches; a decrease in systolic blood flow in all brain basins; an increase in peripheral vascular resistance reflecting angiospasm of arterioles, more pronounced in VBB; an increase in hypertension of large, medium and small arteries; deterioration of venous outflow from the cranial cavity.

Conclusions. The revealed violations of regional blood circulation according to the DU BCV and REG data in patients with dyscirculatory encephalopathy may be pathogenetic mechanisms of the comorbid pathology formation and accompany the debut and progression of chronic ischemic neuroopticopathy in these patients.

Keywords: chronic ischemic optical neuropathy, dyscirculatory encephalopathy, ultrasound dopplerography of neck vessels, rheoencephalography, pathogenesis.

В последнее время отмечается значительный рост частоты сосудистых поражений нервной системы, приводящих к утрате трудоспособности и возможности самообслуживания вследствие появления и прогрессирования неврологического дефицита, связанного с поражением различных зон центральной нервной системы, в том числе, и различных анализаторов [1-5]. Так как между головным мозгом и зрительными структурами имеются особые структурно-анатомические и физиологические взаимосвязи, то все чаще отмечается дебютирование и прогрессирование сосудистой патологии глаза у пациентов с хронической ишемией мозга [2-8], причем как острых форм, так и первично-хронического течения ишемического поражения органа зрения, один из вариантов которого – хроническая ишемическая нейрооптикопатия – встречается все чаще и приводит к постепенному снижению зрения и инвалидизации

пациентов [7-12]. Учет этиологических факторов, понимание патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования ишемического поражения глаза у пациентов с цереброваскулярной патологией, а также своевременная диагностика позволят врачам различных специальностей вовремя выявлять данное заболевание и определять рациональную лечебную тактику для максимально возможного восстановления функций и улучшения зрительного прогноза [11-16].

Цель работы: исследовать показатели регионарного кровообращения по данным ультразвуковой доплерографии сосудов шеи и реоэнцефалографии пациентов с «изолированной» дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и в сочетании с хронической ишемической оптической нейропатией для уточнения возможных патогенетических механизмов формирования коморбидного состояния.

Материалы и методы. В исследование включено 77 пациентов, находившихся под наблюдением в Иркутском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургии глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и ФГБУЗ «Клиническая Больница ИНЦ СО РАН». Пациенты по наличию/отсутствию глазной и церебральной патологии были разделены на 3 группы: первую группу (32 человека) составили пациенты с сочетанием дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) и хронической ишемической оптической нейропатией, 2 группу (30 человек) – пациенты с «изолированной» ДЭ и третью группу (15 человек) – здоровые пациенты без признаков ишемического поражения зрения и головного мозга.

Диагноз ДЭ выставлен пациентам на основании жалоб, анамнеза (наличия фоновых заболеваний в виде подтвержденного церебрального атеросклероза, гипертонической болезни, связь декомпенсации неврологических синдромов с нарастанием атеросклеротического поражения сосудов шеи, нестабильным АД), неврологического осмотра (наличие неврологических синдромов) и данных дополнительных исследований (мониторинг АД, исследование УЗДГ БЦА, МРТ головного мозга).

Диагноз хронической ишемической оптической оптикопатии выставлен также на основании жалоб, характерного течения заболевания (постепенное начало, неуклонное прогрессирование), картины глазного дна при офтальмоскопии (диск зрительного нерва монотонный, бледный, с четкими границами, сосуды умеренно сужены, у некоторых пациентов – перипапиллярная атрофия хориоидеи, в макулярной зоне – явления депигментации), наличием аналогичных фоновых заболеваний (атеросклероз сосудов шеи, гипертоническая болезнь). В группу наблюдения не включали пациентов с осложненной миопией, диабетической ретинопатией, макулодистрофиями, последствиями воспалительных заболеваний сетчатки и зрительного нерва, а также пациентов с демиелинизирующим поражением ЦНС, последствиями ЧМТ и перенесенными инфекционно-аллергическими заболеваниями головного мозга.

Всем пациентам для оценки регионарного кровообращения были проведены ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов (УЗДГ БЦА) и реоэнцефалография (РЕГ). При проведении ультразвукового исследования сосудов шеи оценивались следующие показатели: толщина комплекса «интима-медиа», диаметр общих сонных, внутренних и наружных сонных артерий, подключичных и позвоночных артерий, наличие атеросклеротических бляшек с последующим определением степени стеноза, систолическая скорость кровотока.

С помощью реоэнцефалографии проводилось исследование артериального и венозного кровообращения ткани головного мозга с оценкой проходимости крупных артерий, тонуса и эластичности артерий различного калибра, состояния венозного оттока из полости черепа, а также объемного пульсового кровенаполнения органа в бассейнах внутренних сонных артерий (фронтально-мастоидальные отведения справа и слева) и в вертебробазилярном бассейне (окципитально-мастоидальные отведения справа и слева). Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы «STATISTICA-10», где проводился дескриптивный анализ показателей разных групп, оценка различий между группами выполнена с помощью критерия Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования проводилась ультразвуковая доплерография сосудов шеи. Показатели УЗ-доплерографии у пациентов с сочетанной ишемической патологией головного мозга и органа зрения представлены в табл. 1.

Показатели УЗ-доплерографии у пациентов с сочетанной ишемической патологией головного мозга и органа зрения (группа 1), с «изолированной» ДЭ (группа 2), условно здоровые пациенты (группа 3) ($M \pm SD$).

Показатель	Группа 1 (сочетанная патология)	Группа 2 (ДЭ)	Группа 3 норма	Значимость раз- личий (критерий Манна-Уитни)
Правая общая сонная артерия (ПОСА), скорость кровотока, м/с	0,59±0,11	0,75±0,12	0,8±0,19	p_{1-2} 0,0001
				p_{1-3} 0,003
				p_{2-3} 0,87
Правая внутренняя сонная артерия (ПВСА), скорость кровотока, м/с	0,61±0,16	0,74±0,12	0,79±0,1	p_{1-2} 0,002
				p_{1-3} 0,002
				p_{2-3} 0,18
Правая наружная сонная арте- рия (ПНСА), скорость крово- тока, м/с	0,74±0,23	0,9±0,17	0,95±0,16	p_{1-2} 0,016
				p_{1-3} 0,017
				p_{2-3} 0,49
Правая позвоночная артерия (ППА), скорость кровотока, м/с	0,39±0,09	0,47±0,13	0,47±0,02	p_{1-2} 0,03
				p_{1-3} 0,005
				p_{2-3} 0,08
Левая общая сонная артерия (ЛОСА), скорость кровотока, м/с	0,63±0,13	0,8±0,11	0,86±0,11	p_{1-2} 0,0001
				p_{1-3} 0,0001
				p_{2-3} 0,39
Левая внутренняя сонная артерия (ЛВСА), скорость кровотока, м/с	0,58±0,1	0,74±0,13	0,78±0,15	p_{1-2} 0,0001
				p_{1-3} 0,0001
				p_{2-3} 0,33
Левая позвоночная артерия (ЛПА), скорость кровотока, м/с	0,44±0,11	0,45±0,07	0,45±0,03	p_{1-2} 0,25
				p_{1-3} 0,03
				p_{2-3} 0,34
Стеноз в бифуркации справа, %	23±11,93	10,7±6,05	8,1±7,9	p_{1-2} 0,001
				p_{1-3} 0,001
				p_{2-3} 0,39
Стеноз в бифуркации слева, %	26,09±11,64	10,9±5,7	8,3±8,0	p_{1-2} 0,0001
				p_{1-3} 0,0001
				p_{2-3} 0,32
Комплекс «интима-медиа» (КИМ), см	0,08±0,02	0,07±0,02	0,06±0,01	p_{1-2} 0,04
				p_{1-3} 0,01
				p_{2-3} 0,64

В результате проведенного исследования выявлено, что у пациентов с сочетанной патологией головного мозга и глаза имеется более грубое атеросклеротическое поражение сосудистой стенки в виде утолщения КИМ (в 1,3 раза) и наличия более выраженной степени стеноза в бифуркации (справа в 2,8 раза; слева более, чем в 3 раза). Эти структурные изменения сопровождаются снижением скоростных показателей во всех сосудах шеи: скорость кровотока по ЛОСА и ПОСА снизилась на 26% по сравнению со здоровыми пациентами и на 21% при сравнении с результатами пациентов группой ДЭ, примерно на столько же снизилась скорость кровотока в обеих внутренних сонных артериях, а также выявлено

снижение скорости кровотока по правой и левой ПА – на 17% и 3% соответственно при сравнении с группой контроля.

Обращает на себя внимание следующий факт: у пациентов с «изолированной» дисциркуляторной энцефалопатией не выявлено значимых изменений показателей регионарного кровообращения, что может свидетельствовать о высоком уровне компенсаторно-адаптивных механизмов, направленных на сохранение адекватного кровоснабжения центральной нервной системы.

С целью исследования регионарного внутриорганного (внутримозгового) кровотока проведена реоэнцефалография (табл. 2).

Таблица 2.

Показатели РЭГ у пациентов с сочетанной ишемической патологией головного мозга и органа зрения (группа 1), с «изолированной» ДЭ (группа 2), условно здоровые пациенты (группа 3) ($M \pm SD$).

Показатель	Группа 1 (сочетанная патология)	Группа 2 (ДЭ)	Группа 3 норма	Значимость различий (критерий Манна-Уитни)
Амплитудно-частотный показатель (АЧП), фронтально-мастоидальное отведение слева	1,61±0,45	1,94±0,8	1,98±0,46	p1-2 0,13
				p1-3 0,03
				p2-3 0,87
Амплитудно-частотный показатель, окципитально-мастоидальное отведение слева	1,23±0,53	1,55±0,65	1,61±0,33	p1-2 0,07
				p1-3 0,019
				p2-3 0,74
Дикротический индекс (ДИК), фронтально-мастоидальное отведение слева	76,52±10,86	68,85±18,91	59,44±12,03	p1-2 0,04
				p1-3 0,002
				p2-3 0,06
Дикротический индекс, окципитально-мастоидальное отведение слева	74,22±12,76	72,26±16,44	67,1±6,13	p1-2 0,98
				p1-3 0,032
				p2-3 0,12
Дикротический индекс (ДИК), фронтально-мастоидальное отведение справа	70,99±12,97	70,28±13,42	61,73±14,08	p1-2 0,91
				p1-3 0,02
				p2-3 0,11
Максимальная скорость, окципитально-мастоидальное отведение слева, м/с	1,57±0,43	1,65±0,58	1,95±0,14	p1-2 0,8
				p1-3 0,005
				p2-3 0,04
Средняя скорость, фронтально-мастоидальное отведение справа, м/с	0,98±0,39	1,02±0,18	1,37±0,37	p1-2 0,7
				p1-3 0,002
				p2-3 0,03
Средняя скорость, окципитально-мастоидальное отведение слева, м/с	0,62±0,28	0,74±0,25	0,98±0,27	p1-2 0,17
				p1-3 0,006
				p2-3 0,029
Показатель венозного оттока (ПВО), окципитально-мастоидальное отведение справа, %	5,15±1,8	11,25±3,65	12,0±4,0	p1-2 0,03
				p1-3 0,004
				p2-3 0,36

Показатель венозного оттока (ПВО), окципито-мастоидальное отведение слева, %	8,42±4,47	11,15±5,9	11,1±3,24	p1-2 0,35
				p1-3 0,016
				p2-3 0,5

Анализ результатов позволил определить, что у пациентов с ДЭ были повышены скоростные показатели кровотока (максимальная скорость на 15%, средняя скорость в 1,3 раза), которые отражают повышение тонуса сосудов крупного и среднего/мелкого калибров и свидетельствуют о склонности сосудов головного мозга у больных ДЭ к ангиоспазму, с возможным усугублением ишемического поражения центральной нервной системы и проводящей системы зрительного анализатора.

При формировании коморбидной патологии отмечаются иные изменения показателей регионарного кровотока: снижение амплитудно-частотного показателя (на 19% в каротидном бассейне на 24% в вертебробазиллярном бассейне), повышение дикротического индекса (на 11-29%) и снижение показателя венозного оттока крови (в 1,3-2,3 раза в ВББ). Помимо этого, еще больше снизились скоростные показатели: максимальная скорость кровотока на 19%, а средней скорости кровотока в 1,4-1,6 раза в различных бассейнах головного мозга при сравнении с группой контроля.

Обсуждение полученных результатов. Известно, что артерии человека трехслойны и представлены интимой, медией и адвентицией. Первые два слоя формируют комплекс интима-медиа (КИМ), состоящий из эндотелия с мембраной и подлежащего мышечного слоя [17-19]. Исследование структуры и толщины этого комплекса является важным диагностическим тестом, так как именно в интима формируются атеросклеротические бляшки, соответственно, КИМ может считаться предиктором атеросклероза и ишемии центральной нервной системы, глаза, сердца и ряда других органов; причем толщина КИМ отражает не только местные изменения сонных артерий, но также свидетельствует об общей распространенности атеросклероза [17-23]. Поэтому выявленные изменения показателя КИМ в виде ее утолщения у пациентов с сочетанной патологией глаза и мозга могут отражать структурные нарушения сосудистой стенки не только в сосудах шеи, но в сосудах глаза, что позволяет предположить наличие ишемических процессов не только в головном мозге, но и в структурах органа зрения [19, 22-25].

Оценивая другие данные, полученные в результате исследования, следует учесть несколько особенностей кровообращения в сосудах каротидных бассейнов головного мозга.

Первая – это место отхождения общих сонных артерий: правая общая сонная артерия ответвляется от плечеголового ствола, который отходит от дуги аорты и делится на две ветви – правую общую сонную и правую подключичную артерии, левая же сонная артерия отходит непосредственно от дуги аорты. С учетом того, что в эти сосуды эластического типа кровь поступает под высоким давлением (120-130 мм рт. ст., при гипертонических кризах – до 200 мм рт. ст. и выше) и со скоростью от 0,7 до 1,3 м/с, получается, что левая общая сонная артерия больше подвержена «механическому изнашиванию», т.к. правая общая сонная артерия испытывает меньшее гидродинамическое влияние из-за эффекта «погашения» части пульсовой волны и давления крови на уровне плечеголового ствола, чего нет у левой общей сонной артерии [17, 18, 20, 21]. В результате этого именно здесь, в левой общей сонной артерии, происходят более выраженные процессы эндотелиальной дисфункции, быстрее протекает трансформация стенки с увеличением жесткости сосуда при снижении его эластичности. Все эти патофизиологические механизмы лежат в основе причин утолщения комплекса «интима-медиа», ведут к прогрессированию атеросклеротического поражения стенки сосудов, снижению скорости кровотока.

Вторая особенность – это бифуркация общих сонных артерий на наружную и внутреннюю. В местах разветвления сосуда создаются предпосылки для изменения кровотока, в результате чего ток крови становится турбулентным, вихревым, снижается пристеночное напряжение сдвига, ускоряются процессы атерогенеза. Затем, уже сама бляшка запускает ряд изменений локальной гемодинамики, которые стимулируют ее дальнейшее увеличение в просвете сосуда и ее рост в проксимальном направлении, что ведет к формированию стенозирующего или окклюзионного поражения сонных артерий [3, 7, 11, 13, 15, 17, 19, 21], что и отразилось почти в 3-кратном увеличении степени стеноза у больных с ДЭ, сочетанной

с хронической ишемической оптической нейропатией.

Выявленное в результате исследования замедление скорости кровотока в брахиоцефальных артериях свидетельствует не только о снижении поступления крови к тканям мозга, но и о прогрессировании патологических изменений с дальнейшей стимуляцией местных воспалительных процессов внутри сосудистой стенки с ее перестройкой, нарастанием эндотелиальной дисфункции, ускорением атерогенеза [7, 13, 15, 19, 21], что еще больше усугубляет доставку питательных веществ и кислорода к тканям глаза и головного мозга, а в конечном итоге, ведет к дегенеративным изменениям в них и снижению функциональной активности зрительной и нервной систем.

Кроме того, в ходе исследования были получены данные, отражающие ухудшение местного кровообращения. Так, снижение кровотока головного мозга на уровне мелких артерий и артериол подтверждается уменьшением амплитудно-частотного показателя; повышение периферического сосудистого сопротивления – увеличением дикротического индекса. Последний зависит от способности к растяжению сосудистой стенки за счет ее эластичности и функционирования гладкомышечных, от активности различных биологически активных веществ и состояния эндотелия. При снижении эластических свойств крупных артерий нарушается процесс оптимизация АД в систолу и диастолу и способность этих сосудов снижать высоту пульсовой волны. В результате эти функции начинают выполнять не предназначенные для этого внутриорганные, более мелкие сосуды мышечно-эластического и мышечного типа – артерии и артериолы, вследствие чего со временем в их сосудистой стенке также начинают формироваться сначала защитно-адаптивные, а затем и патологические изменения, приводящие к снижению кровоснабжения и развитию местной ишемии [7, 13, 15, 17, 19, 21, 26].

Показатель венозного оттока (ПВО) является немаловажным критерием нормального функционирования сосудистой системы. При его изменении (чаще снижении) усугубляются гемодинамические процессы в головном мозге, нарастает внутричерепное давление, ухудшается микроциркуляция, а следом, могут возникать функциональные и структурные нарушения в головном мозге [17, 26].

Характеризуя максимальную скорость кровотока магистральных сосудов, следует учитывать, этот показатель способен отреагировать на изменения кровоснабжения органа уже в тогда, когда часть других показателей находится еще в пределах нормы [26]. По результатам исследования выявлено повышение тонуса крупных артерий только у пациентов с «изолированной» ДЭ, и не имелось значимой разницы в группе пациентов с коморбидной патологией. Вероятнее всего это связано с тем, что повышение тонуса крупных сосудов уже произошло – еще на этапе формирования ДЭ.

Что касается тонуса мелких сосудов головного мозга, то по результатам исследования выявлено его дальнейшее повышение. Этот показатель тонуса артерий сопротивления, возможно, наиболее точно отражает гемодинамические нарушения в ткани мозга и может являться одним из патогенетических механизмов проявления хронической ишемической оптической нейропатии и прогрессирования зрительных нарушений у пациентов, т.к. именно за счет мелких артерий происходит кровоснабжение глубинных структур головного мозга, а также теменных, височных и затылочных долей, где проходят волокна зрительного анализатора от места частичного перекреста зрительных нервов до корковых центров зрения.

Выводы. Таким образом, на основании результатов дескриптивного анализа данных УЗДГ БЦА и РЭГ, можно выделить некоторые важные звенья патогенеза перехода дисциркуляторной энцефалопатии в дисциркуляторную энцефалопатию, осложненную хронической ишемической оптической нейропатией. На наш взгляд, к ним относятся: увеличение толщины комплекса «интима-медиа», снижение скорости кровотока по сонным артериям и более мелким артериям мозга, увеличение степени стеноза в бифуркациях общих сонных артериях, увеличение дикротического индекса, снижение венозного оттока и амплитудно-частотного показателя РЭГ.

Скорее всего, изменение преимущественно этих показателей и свидетельствует о срыве адаптационных возможностей системы кровоснабжения мозга и зрительной системы у больных ДЭ при развитии коморбидного состояния, характеризующегося присоединением к ДЭ хронической ишемической оптической нейропатии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад каждого автора:

Зайка А.А. – 60 % (сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; техническое редактирование)

Юрьева Т.Н. – 30 % (разработка концепции и дизайна исследования; научное редактирование, утверждение финального текста статьи)

Семёнова Н.В. – 10 % (анализ и интерпретация данных, анализ лабораторных исследований, техническое и научное редактирование статьи).

Список литературы:

1. Общая заболеваемость взрослого населения в России в 2017 году. Статистические материалы. Часть IV. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. М. 2018.
2. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. *Cerebrovasc Dis*. 2016. 42(3-4). 255-62. doi: 10.1159/000446082.
3. Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *РМЖ*. 2021. 29(5). 45-9.
4. Hazin R., Daoud Y.J., Khan F. Ocular ischemic syndrome: recent trends in medical management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009. 20(6). 430-3. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283313d38.
5. Душин Н.В., Радыш Б.Б., Гончар П.А., Кутенев А.В. Зрительные расстройства как проявления транзиторных ишемических атак в вертебрально-базилярном бассейне. *Вестник офтальмологии*. 2001. 117(2). 27-9.
6. Пономарева М.Н., Кляшев С.М., Коновалова Н.А. и др. Атеросклеротическое поражение сосудов каротидного бассейна – фактор ишемической нейропатии у лиц геронтологического возраста. Материалы V Евро-азиатской конференции по офтальмохирургии. Екатеринбург. 2009. 322.
7. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016. 11(1). 6-18. doi: 10.1177/17474930156074851.
8. Hayreh S.S. Ischemic optic neuropathy. *PProg Retin Eye Res*. 2009. 28(1). 34-62. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.11.002.
9. Завгородняя Т.С., Саржевская Л.Э., Безденежная О.А., Безугла Е.А. Глазной ишемический синдром. Современные принципы диагностики и лечения. Запорожье. 2012. 248.
10. Фролов М.А., Алькам К.М. Проявления глазного ишемического синдрома у больных с атеросклеротическим стенозом экстракраниальных отделов сонных артерий. *Вестник РУДН. Медицина*. 2013. 8(4). 25-8.
11. Фролов М.А., Саховская Н.А., Фролов А.М., Прямиков А.Д. Особенности глазного ишемического синдрома при сердечно-сосудистой патологии. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2020. 17(2). 188-94.
12. Тузлаев В.В., Егоров В.В., Кравченко И.З., Смолякова Г.П. Клинические особенности глазного ишемического синдрома при атеросклеротических поражениях внутренней сонной артерии. *Практическая медицина*. 2018. 16 (5). 173-8.
13. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013. 12(5). 483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
14. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А., Кадырова Л.Р., и др. Мозг как мишень для стресса и артериальной гипертензии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019. 3(4-2). 59-64.
15. Cannistraro R.J., Badi M., Eidelman B.H., Dickson D.W. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 2019. 92(24). 1146-56. doi: 10.1212/WNL.0000000000007654.
16. Пьянков В.З. Механизмы нарушения региональной гемодинамики и микроциркуляции глаза при артериальной гипертонии. VII Съезд офтальмологов России: тез. докл. М.: Издательский центр

«Фёдоров». 2000. 288.

17. Тимина И.Е., Бурцева Е.А. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий. Методические рекомендации Департамента здравоохранения г. Москвы. М. 2019.
18. Хелимский Д.А., Бадоян А.Г., Эрмалиев Т.Н., Крестьянинов О.В. Особенности локальной гемодинамики и формирования атеросклеротического поражения в бифуркациях сонных артерий. Российский кардиологический журнал. 2020. 25(5). 106-13.
19. Arenillas J.F. Intracranial atherosclerosis current concepts. Stroke. 2011. 42(1). 20-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597278.
20. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Гоголева А.Г., Межмидинова С.К. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга. Медицинский совет. 2020. 8. 6-45. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-36-45
21. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol. 2010. 9(7). 689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
22. Шеремет Н.Л., Смирнова Т.В., Ронзина И.А., Ханакова Н.А., Мешков А.Д., Козловская Н.Л. и др. Анализ структуры, причин и факторов риска развития ишемической оптической нейропатии. Вестник офтальмологии. 2017. 133(6). 50-8.
23. Плюхова А.А., Балацкая Н.В., Будзинская М.В. Изменения органа зрения при системном атеросклерозе. Вестник офтальмологии. 2013. 129(1). 71-4.
24. Макхамова Д.К. Этиопатогенез развития глазного ишемического синдрома. Вестник офтальмологии. 2017. 133(2). 120-124. doi: 10.17116/oftalma20171332120-124.
25. Каёткина Е.В., Чистякова С.В., Иванова Н.В. Результаты комплексного лечения глазного ишемического синдрома. Вестник Оренбургского государственного университета. 2015. 12(187). 100-3.
26. Терегулов Ю.Э., Маянская С.Д., Терегулова Е.Т. Изменение эластических свойств артерий и гемодинамические процессы. Практическая медицина. 2017. 2(103). 14-20.

References:

1. The general morbidity of the adult population in Russia in 2017. Static materials. Part IV. Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare of the Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of the Russian Federation. M. 2018. in Russian.
2. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. Cerebrovasc Dis. 2016. 42(3-4). 255-62. doi: 10.1159/000446082.
3. Zakharov V.V., Sleptsova K.B., Martinov O.O. Chronic cerebral ischemia: a look from the XXI century. RMJ. 2021. 29(5). 45-9. in Russian.
4. Hazin R., Daoud Y.J., Khan F. Ocular ischemic syndrome: recent trends in medical management. Curr Opin Ophthalmol. 2009. 20(6). 430-3. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283313d38.
5. Dushin N.V., Radish B.B., Gonchiar P.A., Kutenev A.V. Visual disorders as manifestations of transient ischemic attacks in the vertebral-basilar basin. Bulletin of Ophthalmology. 2001. 117(2). 27-9. in Russian.
6. Ponomareva M.N., Klyashev S.M., Konovalova N.A. et al. Atherosclerotic vascular lesion of the carotid basin is a factor of ischemic neuropathy in persons of gerontological age. Proceedings of the V Euro-Asian Conference on Ophthalmic Surgery. Ekaterinburg. 2009. 322. in Russian.
7. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. Int J Stroke. 2016. 11(1). 6-18. doi: 10.1177/17474930156074851.
8. Hayreh S.S. Ischemic optic neuropathy. PProg Retin Eye Res. 2009. 28(1). 34-62. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.11.002.
9. Zavgorodnya T.S., Sarzhevskaya L.E., Bezdenezhnaya O.A., Bezugla E.A. Ocular ischemic syndrome. Modern principles of diagnosis and treatment. Zaporozhye. 2012. 248. in Russian.
10. Frolov M.A., Alkam K.M. Manifestations of ocular ischemic syndrome in patients with atherosclerotic stenosis of the extracranial carotid arteries. Bulletin of the RUDN. Medicine. 2013. 8(4). 25-8. in Russian.
11. Frolov M.A., Sakhovskaya N.A., Frolov A.M., Pryamikov A.D. Features of ocular ischemic syndrome in

- cardiovascular pathology. Literature review. *Ophthalmology*. 2020. 17(2). 188-94. in Russian.
12. Tuzlaev V.V., Egorov V.V., Kravchenko I.Z., Smolyakova G.P. Clinical features of ocular ischemic syndrome in atherosclerotic lesions of the internal carotid artery. *Practical medicine*. 2018. 16 (5). 173-8. in Russian.
 13. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013. 12(5). 483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
 14. Akarachkova Ye.S., Artemenko A.R., Belyaev A.A., Kadirova L.R., et al. The brain as a target for stress and hypertension. breast cancer. *Medical Review*. 2019. 3(4-2). 59-64. in Russian.
 15. Cannistraro R.J., Badi M., Eidelman B.H., Dickson D.W. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 2019. 92(24). 1146-56. doi: 10.1212/WNL.0000000000007654.
 16. Pyankov V.Z. Mechanisms of violation of regional hemodynamics and microcirculation of the eye in arterial hypertension. VII Congress of Ophthalmologists of Russia: tez. dokl. M.: Publishing Center "Fedorov". 2000. 288. in Russian.
 17. Timina I.E., Burtseva E.A. Ultrasound examination of brachiocephalic arteries. Methodological recommendations of the Moscow Department of Health. M. 2019. in Russian.
 18. Khelimskii D.A., Badoyan A.G., Ermaliev T.N., Krestyaninov O.V. Features of local hemodynamics and the formation of atherosclerotic lesions in carotid artery bifurcation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020. 25(5). 106-13. in Russian.
 19. Arenillas J.F. Intracranial atherosclerosis current concepts. *Stroke*. 2011. 42(1). 20-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597278.
 20. Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gogoleva A.G., Mezhdmidinova S.K. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. *Medical Advice*. 2020. 8. 6-45. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-36-45/ in Russian.
 21. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010. 9(7). 689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
 22. Sheremet N.L., Smirnova T.V., Roznina I.A., Khanakova N.A., Meshkov A.D., Kozlovskaya N.L. et al. Analysis of the structure, causes and risk factors for the development of ischemic optic neuropathy. *Bulletin of Ophthalmology*. 2017. 133(6). 50-8. in Russian.
 23. Plukhova A.A., Balatskaya N.V., Budzinskaya M.V. Changes in the organ of vision in systemic atherosclerosis. *Bulletin of Ophthalmology*. 2013. 129(1). 71-4. in Russian.
 24. Makhamova D.K. Etiopathogenesis of ocular ischemic syndrome. *Bulletin of Ophthalmology*. 2017. 133(2). 120-124. doi: 10.17116/oftalma20171332120-124. in Russian.
 25. Kaetkina Ye.V., Chistyakova S.V., Ivanova N.V. Results of complex treatment of ocular ischemic syndrome. *Bulletin of the Orenburg State University*. 2015. 12(187). 100-3. in Russian.
 26. Teregulov Yu.E., Mayanskaya S.D., Teregulova Ye.T. Changes in elastic properties of arteries and hemodynamic processes. *Practical medicine*. 2017. 2(103). 14-20. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_3_34
 УДК 616.98:578.834.1]-07:612.015.31

¹ Николенко В.В., ¹ Прелюс И.Н., ¹ Белкина Е.В., ² Неболкина А.П.

ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С МАРКЕРАМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, 614000,

ул. Петровпавловская, д. 26;

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Пермская краевая
 клиническая инфекционная больница», Пермь, 614990, ул. Пушкина, д. 96

Цель исследования: изучение изменений микроэлементов и их взаимосвязи с маркерами воспалительной реакции при новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми в 2021 – 2023 гг. проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 514 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, из них 217 чел. перенесли инфекционное заболевание в тяжелой форме, госпитализированы в отделение интенсивной терапии (ОИТ), 297 – средней степени тяжести – в специализированное отделение. Методом механического отбора сформированы 2 группы из 171 чел.: первая группа 72 чел. – пациенты ОИТ, вторая группа 99 чел. – пациенты специализированного отделения. Средний возраст пациентов 1 группы составил 57,9 лет, второй – 59,2 лет. На 1 и 21 день госпитализации у всех пациентов выполнялись лабораторные исследования микроэлементов – железа, цинка, меди, селена и витамина D 25(ОН), а также абсолютного количества лимфоцитов, ИЛ-6, С-реактивного белка, прокальцитонина, фибриногена, ферритина.

Результаты. При исследовании микроэлементов на 1 день госпитализации выявлен дефицит Fe, Zn, Se, а также недостаточность витамина D у пациентов обеих групп, усугубляющийся в динамике заболевания. Определены стабильные показатели Си у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением, изменение отношения Cu/Zn у пациентов ОИТ в динамике. Выявлена корреляция показателей Zn, Se, витамина D, соотношения Си и Zn с зарегистрированными осложнениями, приведшими к летальным исходам в 1 и 2 группах. Выявлена взаимосвязь Zn с маркерами воспалительной реакции: в 1 группе - $r=0,612$, $p=0,008$, во 2 - $r=0,531$ $p=0,019$, отношения Cu/Zn - $r=0,812$, $p=0,000$, и $r=0,697$, $p=0,015$, витамин D в 1 - $r=0,794$, $p=0,000$, во 2 - $r=0,682$ $p=0,009$ соответственно.

Заключение. Формирование дефицита микроэлементов оказывает прямое влияние на течение новой коронавирусной инфекции вне зависимости от степени тяжести заболевания. Низкий уровень микроэлементов следует расценивать как предиктор тяжести течения COVID-19 и неблагоприятного исхода заболевания.

Ключевые слова. Новая коронавирусная инфекция, микроэлементы: цинк, медь, железо, селен, витамин D.

¹ Nikolenko V.V., ¹ Prelous I.N., ¹ Belkina E.V., ² Nebolsina A.P.

THE SIGNIFICANCE OF SOME MICROELEMENTS AND THEIR RELATIONSHIP WITH MARKERS OF INFLAMMATORY REACTION IN NEW CORONAVIRUS INFECTION

¹ E.A. Wagner The State Medical University of Perm, 614000, Perm, Petropavlovskaya, 26

² Perm Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, 614990, Pushkina, 96

The aim. Study of changes in trace elements and their relationship with markers of an inflammatory response in a new coronavirus infection.

Methods. On the basis of the Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of Perm in 2021-2023. a comprehensive clinical and laboratory examination of 514 patients with a new coronavirus infection was carried out, of which 217 people suffered a severe infectious disease, were hospitalized in the intensive care unit (ICU), 297 patients of moderate severity - in a specialized department. By the method of mechanical selection, 2 groups of 171 people were formed: the first group of 72 people. - ICU patients, the second group

of 99 people. - Patients of a specialized department. The average age of patients in group 1 was 57,9 years, in group 2 – 59,2 years. On the 1st and 21st days of hospitalization, all patients underwent laboratory studies of trace elements - iron, zinc, copper, selenium and vitamin D 25 (OH), as well as the absolute number of lymphocytes, IL-6, C-reactive protein, procalcitonin, fibrinogen, ferritin.

Results. The study of trace elements on the 1st day of hospitalization revealed a deficiency of Fe, Zn, Se, as well as vitamin D deficiency in patients of both groups, aggravated in the dynamics of the disease. Stable indicators of Cu were determined in patients with severe and moderate course, changes in the Cu/Zn ratio in ICU patients in dynamics. A correlation was found between the indicators of Zn, Se, vitamin D, the ratio of Cu and Zn with registered complications that led to deaths in groups 1 and 2. The relationship between Zn and inflammatory response markers was revealed: in group 1 - $r=0.612$, $p=0.008$, in group 2 - $r=0.531$ $p=0.019$, Cu/Zn ratio - $r=0.812$, $p=0.000$, 0.015, vitamin D in 1- $r=0.794$, $p=0.000$, in 2- $r=0.682$ $p=0.009$, respectively.

Conclusion. The formation of trace element deficiency has a direct impact on the course of a new coronavirus infection, regardless of the severity of the disease. Low micronutrient levels should be considered as a predictor of COVID-19 severity and poor outcome.

Keywords. New coronavirus infection, trace elements: zinc, copper, iron, selenium, vitamin D.

В первой четверти XXI в. сообщество медицинских работников и население в целом столкнулись с неизвестным в природе рекомбинантным коронавирусом 2 типа (SARSCoV-2), который вызывал новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), привел к развитию пандемии и миллионам летальных исходов [1-3]. В связи со сложившейся обстановкой появились научные работы, характеризующие некоторые эпидемиологические и клинические особенности течения заболевания, разработаны методы лечения, а также специфической и неспецифической профилактики инфекции [1, 4-8]. В настоящее время уже определены группы риска среди пациентов, склонных к тяжелому течению болезни, к ним отнесены пациенты старше 60 лет, а также пациенты, имеющие хронические поражения сердечно-сосудистой, эндокринной, мочевыделительной систем [1]. Остаются малоизученными вопросы патогенеза новой коронавирусной инфекции (НКВИ), а также вопросы по влиянию изменений баланса микроэлементов на возможность развития у пациентов более тяжелого течения COVID-19. В то же время известен ряд паталогических состояний организма человека, при которых восстанавливая баланс микроэлементов путем введения лекарственных препаратов в составе нутрицевтиков формируют менее тяжелое течение болезни [9]. Имеются работы, указывающие на связь между статусом питания населения и тяжестью течения COVID-19 [10, 11]. Ряд проведенных исследований указывает на то, что при заболеваниях, вызываемых инфекционными агентами нормальное функционирование иммунной системы и клинические исходы зависят от таких жизненно важных микроэлементов как железо (Fe), медь (Cu), цинк (Zn), селен (Se), а также витаминов А, Е, В6 и В12, D [12-14]. Однако картина изменений концентрации микроэлементов при течении COVID-19 у пациентов с различными вариантами тяжести течения заболевания и их влияния на исходы инфекции изучена недостаточно.

В связи с этим, целью исследования явилось изучение изменений микроэлементов и их взаимосвязи с маркерами воспалительной реакции при новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми в 2021-2023 гг. проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 514 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, из них 217 чел. перенесли инфекционное заболевание в тяжелой форме, были госпитализированы в отделение интенсивной терапии (ОИТ), 297 пациента – средней степени тяжести, находились в специализированном отделении. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера (2021 г.). Перед его началом все пациенты подписали информированное согласие. Критериями включения в работу явились возраст пациентов от 20 до 80 лет, лабораторное подтверждение инфекции COVID-19, наличие вирусной пневмонии, подтвержденной рентгенологически или КТ, критерии тяжелого и среднетяжелого течения COVID-19, соответствующие актуальной версии методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. Критерии исключения: возраст пациентов менее 20 лет, беременность, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний,

первичный гиперпаратиреоз, туберкулез, саркоидоз, ВИЧ-инфекция. У всех обследованных выявление РНК SARS-CoV-2 проводилось в носоглоточных мазках методом ПЦР с применением метода амплификации нуклеиновых кислот. Методом механического отбора (каждая 3 история болезни) из 514 пациентов сформированы 2 группы: из 217 пациентов с тяжелым течением отобрано 72 чел. (первая группа), из 297 пациентов стационара – 99 чел. (вторая группа). На 1й, 21й день госпитализации у всех пациентов выполнялись общие клинико-инструментальные методы исследования. В 1 группе количество обследованных на 1 день госпитализации составило 72 чел., во второй 99 чел., на 21 день (констатация летальных исходов) – 43 чел. и 92 чел., соответственно. Лабораторные методы включали определение микроэлементов – железа, цинка, меди и витамина D (гидроксивитамина 25(OH)D) в сыворотке крови и селена в волосах, а также абсолютного количества лимфоцитов, ИЛ-6, С-реактивного белка, прокальцитонина, фибриногена, ферритина. Оценивались возникшие в ходе заболевания осложнения, а также летальные исходы в обеих группах.

Результаты исследования были обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0. Проверку на нормальность распределения выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значения показателей для качественных признаков выражали в виде $\% \pm m$, количественных – в виде Me (Q1;Q3). Оценку статистической значимости различий проводили с помощью критериев Манна-Уитни и Хи-квадрат, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязь величин изучалась с помощью коэффициента парной корреляции r .

Результаты и их обсуждение. Гендерных и возрастных различий среди обследованных пациентов не выявлено, средний возраст пациентов первой группы варьировал от 25 до 79 лет и составил 57,9 лет (54,5; 61,4), из них 37 мужчин ($51,4 \pm 5,9 \%$) и 35 женщин ($48,6 \pm 5,9 \%$). Во второй группе возраст от 26 до 72 лет, в среднем - 59,2 лет (56,2; 62,9), мужчин 45 чел. ($45,5 \pm 5,0 \%$), женщин - 54 ($54,4 \pm 5,0 \%$). В обеих группах заболевание развивалось остро, с появлением синдрома интоксикации, который характеризовался фебрильной температурой 38,10С (37,6; 39,4), головной болью, слабостью, сниженным аппетитом, миалгиями, а также появлением катарального синдрома с сухим кашлем, першением в горле, гиперемией слизистой ротоглотки, заложенностью носа, одышкой. Следует отметить, что более половины пациентов госпитализировались в среднем на 4 день (2; 6) от начала заболевания, в первой группе – 53 чел. ($73,6 \pm 5,2\%$), во второй – 62 чел. ($62,6 \pm 4,9\%$) ($p=0,124$), что в 2021-2022 гг. было связано с значимой загруженностью стационаров, а в 2023 г. с «привыканием» населения к НКВИ и поздним обращением за медицинской помощью. В обеих группах имелись пациенты с осложненным коморбидным фоном (табл. 1), где доминировали поражения сердечно-сосудистой, эндокринной, а также мочевыделительной систем.

Таблица 1.

Сопутствующая патология, выявленная в 1 и 2 группах

Виды сопутствующей патологии	Количество обследованных абс, $\% \pm m$		P
	Группа 1 n=72	Группа 2 n=99	
Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, варикозная болезнь)	34 $47,2 \pm 5,9$	51 $51,5 \pm 5,0$	0,579
Хроническая патология дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма)	11 $15,2 \pm 4,2$	6 $6,0 \pm 2,4$	0,058
Эндокринные заболевания (сахарный диабет 1 и 2 типа)	22 $30,5 \pm 5,4$	19 $19,1 \pm 4,0$	0,091
Заболевание мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит)	15 $20,8 \pm 4,8$	17 $17,2 \pm 3,8$	0,556

Ожирение 1-2 степени	19 26,3±5,2	14 14,1±3,5	0,052
Ожирение 3-4 степени	7 9,7±3,5	3 3,0±1,7	0,086
Анемия 1-2 степень	2 2,7±1,9	4 4,0±2,0	0,636
Онкологические заболевания	5 6,9±3,0	2 2,0±1,4	0,139
Хроническая патология желудочно-кишечного тракта (гастриты, гастродуодениты)	8 11,1±3,7	5 5,0±2,2	0,158

Количество летальных исходов в первой группе зарегистрировано в 29 случаях ($40,3 \pm 5,8\%$), во второй группе в 7 ($7,0 \pm 2,6\%$) ($p=0,000$). У пациентов с COVID-19 преобладали следующие факторы риска: возраст ≥ 75 лет, отсутствие вакцинации, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, а также сахарного диабета 1 и 2 типа, повышенной массы тела, патологии мочевыделительной системы. По данным аутопсии, причинами летальных исходов явились острый респираторный дистресс-синдром у 26 чел. ($72,2 \pm 7,5\%$), отек головного мозга у 5 чел. ($13,9 \pm 5,8\%$), острый инфаркт миокарда у 3 чел. ($8,3 \pm 4,6\%$), тромбоэмболия легочной артерии у 2 чел. ($5,6 \pm 3,8\%$).

При исследовании сывороточного Fe мы опирались на основные критерии лабораторной диагностики железодефицитных анемий, где норма у мужчин составляла 12-29 мкмоль/л, у женщин 9-27 мкмоль/л [15]. На момент госпитализации в первой группе показатели Fe регистрировались ниже референсных значений, во второй – на нижних границах нормы (рис. 1). К 3 неделе заболевания дефицит железа нарастал в 1,1 раза не только у пациентов ОИТ, но и у пациентов стационара он также усугублялся и фиксировался на цифрах ниже допустимых норм (рис.2).

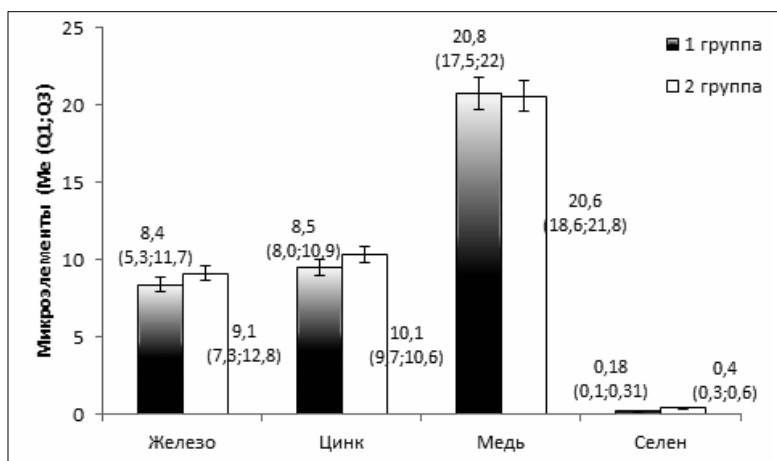


Рис. 1. Концентрация микроэлементов на 1 день госпитализации в 1 и 2 группах, Me (Q1;Q3).

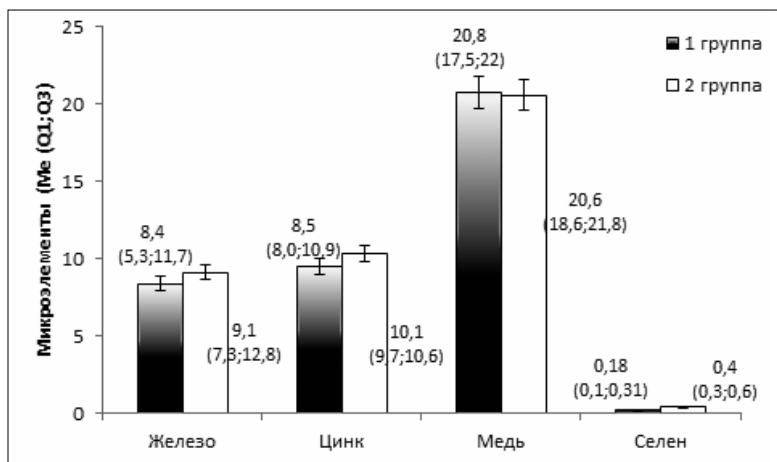


Рис. 2. Концентрация микроэлементов на 21 день госпитализации в 1 и 2 группах, Me (Q1;Q3).

У пациентов 1 группы на фоне текущей НКВИ при снижении концентрации железа в общем анализе крови определялись низкие показатели эритроцитов и гемоглобина в динамике (табл. 2), что указывало на снижение синтеза гемоглобина в эритрокариocyтах костного мозга согласно существующим положениям [15].

Таблица 2.

Лабораторные показатели у пациентов первой и второй групп Me (Q1; Q3)

Маркеры обмена веществ	Группа 1 *	Группа 2**	P
Трансферрин	Норма 2,0-3,6 г/л		
1 сутки	1,8 (1,6;1,9)	2,0 (1,9;2,1)	0
21 сутки	1,8 (1,7; 1,9)	1,9 (1,9;2,1)	0,007
Ферритин	Норма (жен.-10-200 мкг/л, муж.-15-400 мкг/л)		
1 сутки	1834 (1552; 3720)	427 (199; 584)	0
21 сутки	654 (438;802)	278 (170; 421)	0
25(ОН)D	Норма (30-75 нг/мл)		
1 сутки	20,2 (18,2; 22,1)	23,9 (20,4; 27,2)	0,002
21 сутки	19,4 (16,1; 21,7)	21,0 (18,5;25,1)	0,049
Интерлейкин-6	Норма (0-7 пг/мл)		
1 сутки	184 (152; 211)	14,2 (12,2; 18,9)	0
21 сутки	15,7 (15,1; 17,9)	9,1 (2,4; 12,5)	0
С-реактивный белок	Норма 0-1 мг/л		
1 сутки	106,1 (91;108,6)	63,1 (62,5, 70,0)	0
21 сутки	46,2 (26,6; 86,4)	2,7 (0,5; 9,55)	0
Прокальцитонин	Норма (0-0,064 нг/мл)		
1 сутки	0,32 (0,29; 0,40)	0,09 (0,04; 0,12)	0
21 сутки	1,59 (0,05; 0,07)	0,04 (0,04; 0,05)	0
Эритроциты	Норма жен. – 3,7-4,7x10 ¹² /л, муж-4,6-6,1x10 ¹² /л)		
1 сутки	3,6 (3,4; 3,6)	3,7 (3,6; 3,9)	0,177
21 сутки	3,7 (3,6; 3,8)	3,8 (3,7; 4,0)	0,104
Гемоглобин	Норма (жен. – 120-140 г/д, муж - 130-160 г/л)		
1 сутки	113 (110; 116)	120 (120; 123)	0,004
21 сутки	115 (115; 122)	122 (117;123)	0,019
Лейкоциты	Норма (4,2-9,1x10 ⁹ /л)		

1 сутки	10,8 (8,6; 12,5)	6,2 (5,1;8,3)	0
21 сутки	13,5 (12,9; 14,8)	6,6 (6,5;7,1)	0
Лимфоциты	Норма (1,18-3,7х10 ⁹ /л)		
1 сутки	1,3 (1,2; 1,5)	1,5 (1,5; 1,6)	0,027
21 сутки	1,2 (1,2; 1,3)	1,4 (1,3; 1,4)	0,112

*Примечание: * – Группа 1, количество обследованных в 1 сутки 72 чел., на 21 сутки – 43 чел.; ** – Группа 2, количество обследованных в 1 сутки 99 чел., на 21 сутки – 92 чел.*

У пациентов 2 группы наблюдалась аналогичная картина, когда значения эритроцитов и гемоглобина соответствовали нижним границам нормы у женщин и дефициту данных показателей у мужчин. В период наблюдения в сыворотке крови мы отметили снижение транспортного белка трехвалентного железа – трансферрина, доставляющего микроэлемент в клетку (табл. 2), причем данную картину отмечали и другие отечественные авторы [16, 17]. Показательно, что уменьшение концентрации сывороточного Fe у пациента вне COVID-19 приводит к повышенной продукции необходимого белка – трансферрина, но данная картина у обследованных нами пациентов к 21 дню не выявлялась. При рассмотрении другого транспортного белка Fe – ферритина, формирующего запасы железа внутри клетки, следует отметить его высокие значения уже в 1 день госпитализации в обеих группах (табл. 2). На 21 день у больных ОИТ с развитием осложнений, связанных с ухудшением коморбидного фона и приведших к летальным исходам, его концентрация повышалась в 5 и более раз. У пациентов второй группы показатели ферритина снижались и варьировали в пределах нормы. Подобную «картину» течения НКВИ отмечали отечественные исследователи, регистрируя статистически значимое различие ферритина у выздоровевших пациентов и у больных ОИТ с неблагоприятными исходами [16]. Кроме того, в опубликованном ранее исследовании отмечалось отсутствие взаимосвязи между функцией печени и высокой концентрацией ферритина, а также отмечались низкие уровни сывороточного железа от 2,1 до 13,6 ммоль/л и трансферрина от 1,1 до 1,9 г/л [18].

Концентрация цинка в сыворотке крови на 1 день госпитализации при норме от 10,4 до 16,4 мкмоль/л у всех обследованных больных определялся ниже минимально допустимых значений и на протяжении заболевания его показатели продолжали регрессировать (рис. 1 и 2). Известно, что более 100 Zn-содержащих протеинов, защищают организм человека от инфекций, из них 11 – непосредственно относятся к защите макроорганизма от РНК-содержащих вирусов, таких как SARS-CoV-2 [19]. В нашем исследовании у пациентов 1 и 2 групп с концентрацией цинка $Zn \leq 9,9$ мкмоль/л, в 3-6 раз чаще регистрировалось появление осложнений по сопутствующей патологии и более тяжелое течение COVID-19, что позволило установить зависимость данных дисфункций с выявленным низкими показателями микроэлемента как в первой группе – $r=0,724$, $p=0,000$, так и во второй группе – $r=0,512$ $p=0,012$, соответственно. Следует отметить, что цинк является одним из важнейших микроэлементов, принимающих участие во многих биологических превращениях в организме человека; его недостаточность формирует нарушение местного иммунитета в легких, усиливая патологическое воздействие вируса на ткань и способствуя развитию «цитокинового шторма» [19, 20]. Дефицит Zn значительно повышает активность продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 [21]. В нашем исследовании установлена корреляция высоких концентраций интерлейкина-6 (табл.2) и недостаточности цинка, в первой группе она составила $r=0,612$, $p=0,008$, во второй – $r=0,531$ $p=0,019$.

Имеются зарубежные работы отмечающие, что при тяжелом течении COVID-19 показатели жизненно важного микроэлемента меди превышают референсные значения у пациентов с летальными исходами в ОИТ, в сравнении с выжившими пациентами и рассматриваются как независимый предиктор тяжести течения инфекции [20]. В нашем исследовании у пациентов обеих групп в динамике заболевания концентрация Cu оставалась стабильной, варьируя в пределах нормы 11,00-24,0 мкмоль/л (рис. 1 и 2). Учитывая ряд исследований, указывающих предиктором тяжести заболевания изменение соотношения Cu и Zn [17,19,22], мы также определили данный критерий. В группе больных ОИТ на 1 день госпитализации отношение Cu/Zn составило 2,4, а к 21 дню – 2,5. Во второй группе в течение

всего наблюдения мы не выявили отличий $Cu/Zn = 2,0$. Соотношение Cu/Zn коррелировало с маркером воспаления (П-6) и осложнениями – в первой группе $r=0,812$, $p=0,000$, во второй – $r=0,697$, $p=0,015$, однако взаимозависимость между летальными исходами и отношением Cu/Zn мы не выявили – $r=0,312$, $p=0,094$ и $r=0,122$, $p=0,158$ соответственно.

При исследовании Se (норма 0,2 до 1,4 мкг/г) на момент поступления в стационар его концентрация варьировала от 0,1 до 0,6 мкг/г, причем в группе пациентов ОИТ значения были ниже референсных, в группе пациентов со среднетяжелым течением сохранялись в пределах нормы (рис. 1). В динамике нашего исследования статистически значимых отличий концентрации селена в 1 и 2 группах выявлено не было, $p=0,192$ и $p=0,531$ соответственно (рис. 2). У пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявлена высокая взаимообусловленность концентрации Se с осложнениями и летальными исходами, возникшими в ходе течения инфекции ($r=0,741$, $p=0,000$), у пациентов второй группы данную зависимость мы не выявили ($r=0,131$, $p=0,844$). Тесная связь данного элемента с неблагоприятными исходами объясняется формирующимся дефицитом иммунной системы при его «нехватке»; так, имеющиеся в мире работы указывают на большее число заболевших COVID-19 пациентов, проживающих в местностях, где выявляется низкая концентрация селена [20, 22]. В Иране были проведены исследования, которые указывали на снижение показателей Se на 15,2% у пациентов с летальными исходами в сравнении со здоровыми лицами, однако корреляции между смертностью от новой коронавирусной инфекции и значениями данного микроэлемента не отмечались [23].

При госпитализации пациентов в стационар в обследуемых группах зарегистрирована недостаточность гидроксивитамина D (табл. 2), данный показатель в среднем составлял 22,0 нг/мл (19,2; 25,1), что подтверждало исследования о широко распространенном дефиците витамина D на территории РФ [24, 25]. На фоне течения заболевания к 21 дню в группе пациентов с тяжелым течением определялось снижение витамина, характеризующееся как дефицит микроэлемента. Следует отметить, что витамин D участвует в выработке кателицидина, одной из функций которого является уменьшение повышенного синтеза противовоспалительных цитокинов, стимулирующих «цитокиновый шторм» [9, 17, 25], который диагностировался у 26 обследованных нами больных с летальными исходами ($89,7 \pm 5,7\%$ случаев). Следует отметить, что у пациентов ОИТ, где показатели витамина D соответствовали недостаточности и дефициту отмечались высокие значения прокальцитонина и С-реактивного белка (табл. 2), свидетельствующие о наличии выраженного повреждения тканей и системной воспалительной реакции. Корреляция концентрации витамина D с наличием осложнений, приведших к летальным исходам в первой группе составила $r=0,794$, $p=0,000$, во второй – $r=0,682$, $p=0,009$.

Полученные нами результаты показали наличие дефицита таких жизненно важных микроэлементов как Fe, Zn, Se, а также недостаточность гидроксивитамина D у пациентов ОИТ и стационаров, госпитализированных с COVID-19, причем в течение заболевания их концентрации регрессировали. В группе больных ОИТ определялось изменение соотношения Cu и Zn при стабильных значениях Cu. Установлены корреляции между дефицитом Zn, Se, витамина D, соотношением Cu/Zn и осложнениями, с летальными исходами. Данная картина указывает на то, что дисбаланс жизненно важных микроэлементов, углубляясь при НКВИ является предиктором тяжелого течения заболевания, что, несомненно, требует дальнейшего изучения. Особенный интерес для будущих исследований составляют вопросы коррекции дефицита микроэлементов в процессе терапии больных с COVID-19.

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Выявлен дефицит Fe, Zn, Se, а также недостаточность гидроксивитамина D у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.
2. Выявлена взаимосвязь концентрации Zn, витамина D, соотношения Cu/Zn , с маркерами воспалительной реакции.
3. Низкий уровень микроэлементов следует расценивать как предиктор тяжести течения COVID-19 и неблагоприятного исхода у пациентов, в связи с выявленными взаимосвязями с маркерами воспалительной реакции.
4. Дефицит микроэлементов усугубляется при НКВИ и оказывает влияние на течение инфекционного процесса вне зависимости от тяжести заболевания.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Николенко В. В. – 30%, (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Прелоус И. Н. – 30% (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Белкина Е. В. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи).

Неболсина А. П. – 10% (анализ литературы по теме исследования, доработка рукописи).

Список литературы:

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 17. (14.12.2022). 259.
2. Soodejani M.T., Haghdoost A.A., Lotfi M.H., Manesh M.M., Tabatabaei S.M. Уровень смертности и летальности от COVID-19 во всем мире: скорректированная оценка. Инфекционные болезни. 2022. 1(11). 15-20. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305349620221111520>
3. World Health Organization. Рекомендации по тактике ведения тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ) при подозрении на COVID-19: временное руководство (перевод на русский язык от 21 марта 2020). <https://www.who.int/>
4. Акимкин В.Г., Давидова Н.Г., Углева С.В., Понежева Ж.Б., Шабалина С.В. Формирование очагов COVID-19 в закрытых коллективах. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2022. 2(12). 55-59. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.2.55-9>
5. Городков М.А., Гущин В.А., Цибин А.Н., Шустов В.В., Кашолкина Е.А. Влияние комплекса противоэпидемических мероприятий на динамику заболеваемости COVID-19 в медицинских организациях психоневрологического профиля. Инфекционные болезни. 2021. 1. 8-16. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-8-16>
6. Лейдерман И.Н., Лестева Н.А., Кашерининов И.Ю. и соавт. Прогностическая ценность альбумина сыворотки крови и экскреции азота с мочой у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): одноцентровое проспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2021. 3. 61-68.
7. Николенко В.В., Прелоус И.Н., Белкина Е.В., Воробьева Н.Н., Якушева М.В. Синдром полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции. В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, М., 2023. 161-162.
8. Бычинин М.В., Антонов И.О., Клыпа Т.В. и соавт. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Общая реаниматология. 2022. 1(18). 4-10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-4-10>
9. Практическое руководство по налаживанию питания для лиц с инфекцией SARS-CoV-2 и другие заявления от экспертов Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма Rocco Barazzoni, Stephan CBischoff, Zeljko Krznaric, Matthias Pirlich, Pierre Singer; одобрен Советом ESPEN. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
10. Николенко В.В., Прелоус И.Н., Белкина Е.В., Воробьева Н.Н., Неболсина А.П. Изменения нутритивного статуса у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Забайкальский медицинский вестник. 2022. 4. 146-154. DOI:10.52485/19986173_2022_4_70
11. Гречко А.В., Евдокимов Е.А., Котенко О.Н. и соавт. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Клиническое питание и метаболизм. 2020. 1(2). 56-91. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit42278>

12. Velthuis A., Sjoerd H.E., Sims A. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathogens. 2010. 6. Article ID e1001176.
13. Киселев С.В., Белова Е.В. Проблемы продовольственной безопасности и питания в России в современных условиях. Научные исследования экономического факультета. 2020. 1 (12). 70-91.
14. Мингазова Э.Н., Гуреев С.А. Значение микронутриентного статуса различных социальных групп населения при инфекционных рисках. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2020. 3. 20-27. DOI: 10.25742/NRIPH.2020.03.003
15. World Health Organization. Maternal Health and Safe Motherhood Programme World Health Organization. Nutrition Programme (1992). The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information, 2nd ed. World Health Organization. [Internet] DOI: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/58994>
16. Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Паршин Е.В., Гинзбург А.М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021. 4(18). 20-28. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
17. Дедов Д.В., Марченко С.Д. Витамины, железо, цинк, селен, селенсодержащие лекарственные препараты в комплексной профилактике осложнений и лечении больных COVID-19. Фармация. 2022. 1(71). 5-9. DOI: <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-01-01>
18. Орлов Ю. П., Долгих В. Т., Верещагин Е. И. и соавт. Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. 4.(17). 6-13. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13
19. Goncalves T.J.M., Goncalves S.E.A.B., Guarnieri A. et al. Association between low zinc levels and severity of acute respiratory distress syndrome by new coronavirus SARS-CoV-2. Nutr. Clin. Pract. 2021. 1 (36). 186-191.
20. Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M. Serum zinc, copper, and other biometals are associated with COVID-19 severity markers. Metabolites. 2021. 4 (11). 244.
21. Громова О.А. Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. Профилактическая медицина. 2020. 3(23). 131–139. <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>
22. Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Юрова О.В. Роль микронутриентов в комплексной реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Вопросы питания. 2021. 2(90). 94-103. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-00-00>
23. Zeng H.L., Yang Q., Yuan P. et al. Associations of essential and toxic metals/metalloids in whole blood with both disease severity and mortality in patients with COVID-19. FASEB J. 2021. 3 (35). 21392. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.202002346RR>
24. Романов А.О., Шарипова М.М., Попова И.А. и соавт. Микроэлементы: роль в развитии тяжелых форм COVID-19 и возможности коррекции. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. 4 (11). 91-98. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-4-91-98>
25. Бычинин М.В., Мандель И.А., Клыпа Т.В., Колышкина Н.А., Андрейченко С.А. Распространенность гиповитаминоза D у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии. Клиническая практика. 2021.1(12). 25-32. DOI: 10.17816/clinpract64976

References:

1. Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection. Version 17. (12/14/2022). 259. in Russian.
2. Soodejani M.T., Haghdooost A.A., Lotfi M.H., Manesh M.M., Tabatabaei S.M. Worldwide COVID-19 mortality and fatality rates: adjusted estimate. infectious diseases. 2022.1(11). 15-20. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305349620221111520>. in Russian.
3. World Health Organization. Recommendations for the Management of Severe Acute Respiratory Infection (SARI) for Suspected COVID-19: Interim Guidance <https://www.who.int/>

4. Akimkin V.G., Davidova N.G., Ugleva S.V., Ponezheva Zh.B., Shabalina S.V. Formation of foci of COVID-19 in closed groups. *Epidemiology and infectious diseases*. 2022.2(12). 55-59. DOI: [https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.2\(12\).55-59](https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.2(12).55-59). in Russian.
5. Gorodkov M.A., Gushchin V.A., Tsibin A.N., Shustov V.V., Kasholkina E.A. Influence of a complex of anti-epidemic measures on the dynamics of the incidence of COVID-19 in medical organizations of a psycho-neurological profile. *infectious diseases*. 2021. 1. 8-16. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-8-16>. in Russian.
6. Leiderman I.N., Lesteva N.A., Kasherininov I.Yu. et al. Predictive value of serum albumin and urinary nitrogen excretion in intensive care unit patients with novel coronavirus infection (COVID-19): a single center prospective cohort study. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2021. 3. 61-68. in Russian.
7. Nikolenko V.V., Prelous I.N., Belkina E.V., Vorobieva N.N., Yakusheva M.V. Multiple organ failure syndrome in patients with severe and moderate course of a new coronavirus infection. In: *Infectious Diseases in the Modern World: Evolution, Current and Future Threats. Proceedings of the XV Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky, M., 2023*. 161-162. in Russian.
8. Bychinin M.V., Antonov I.O., Klypa T.V. et al. Nosocomial infection in patients with severe and extremely severe COVID-19. *General resuscitation*. 2022.1(18). 4-10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-1-4-10>. in Russian.
9. Practical Nutrition Guidelines for Persons with SARS-CoV-2 Infection and Other Statements from European Association for Clinical Nutrition and Metabolism Experts Rocco Barazzoni, Stephan CBischoff, Zeljko Krznaric, Matthias Pirlich, Pierre Singer; approved by the ESPEN Council. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
10. Nikolenko V.V., Prelous I. N., Belkina E. V., Vorobieva N. N., Nebolsina A.P., J. Surf Changes in nutritional status in patients with novel coronavirus infection. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2022. 4. 146-154. DOI:10.52485/19986173_2022_4_70. in Russian.
11. Grechko A.V., Evdokimov E.A., Kotenko O.N. et al. Nutritional support for patients with COVID-19. *Clinical nutrition and metabolism*. 2020.1(2). 56-91. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit42278>. in Russian.
12. Velthuis A., Sjoerd H.E., Sims A. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS pathogens*. 2010. 6. Article ID e1001176.
13. Kiselev S.V., Belova E.V. Problems of food security and nutrition in Russia in modern conditions. *Scientific research of the Faculty of Economics*. 2020.1(12). 70-91. in Russian.
14. Mingazova E.N., Gureev S.A. The significance of the micronutrient status of various social groups of the population in infectious risks. *Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko*. 2020. 3. 20-27. DOI: 10.25742/NRIPH.2020.03.003. in Russian.
15. World Health Organization. Maternal Health and Safe Motherhood Program World Health Organization. Nutrition Program (1992). The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information, 2nd ed. World Health Organization. [Internet] DOI: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/58994>.
16. Polushin Yu. S., Shlyk I. V., Gavrilova E. G., Parshin E. V., Ginzburg A. M. The role of ferritin in assessing the severity of COVID-19. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. 2021.4(18). 20-28. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28. in Russian.
17. Dedov D.V., Marchenko S.D. Vitamins, iron, zinc, selenium, selenium-containing drugs in the complex prevention of complications and treatment of patients with COVID-19. *Pharmacy*, 2022.1(71).5-9. DOI: <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-01-01>. in Russian
18. Orlov Yu. P., Dolgikh V. T., Vereshchagin E. I. et al. Is there a connection between iron metabolism and the course of COVID-19? *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. 2020. 4. (17). 6-13. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-6-13. in Russian.
19. Goncalves T.J.M., Goncalves S.E.A.B., Guarnieri A. et al. Association between low zinc levels and severity of acute respiratory distress syndrome by new coronavirus SARS-CoV-2. *Nutr. Clin. Pract.* 2021. 1(36).

186-191.

20. Skalny A.V., Timashev P.S., Aschner M. Serum zinc, copper, and other biometals are associated with COVID-19 severity markers. *Metabolites*. 2021. 4(11). 244.
21. Gromova O.A. Torshin I.Yu. The importance of zinc in maintaining the activity of innate antiviral immunity proteins: an analysis of publications on COVID-19. *Preventive medicine*. 2020. 3(23). 131–139. <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>. in Russian
22. Marchenkova L.A., Makarova E.V., Yurova O.V. The role of micronutrients in the complex rehabilitation of patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Nutrition issues*. 2021. 2(90). 94-103. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-00-00>. in Russian.
23. Zeng H.L., Yang Q., Yuan P. et al. Associations of essential and toxic metals/metalloids in whole blood with both disease severity and mortality in patients with COVID-19. *FASEB J*. 2021. 3 (35). 21392. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.202002346RR>
24. Romanov A.O., Sharipova M.M., Popova I.A. et al. Trace elements: role in the development of severe forms of COVID-19 and the possibility of correction. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2022.4(11). 91-98. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-4-91-98>. in Russian.
25. Bychinin M.V., Mandel I.A., Klypa T.V., Kolyshkina N.A., Andreichenko S.A. The prevalence of hypovitaminosis D in patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Clinical practice*. 2021.1(12). 25-32. DOI: 10.17816/clinpract64976. in Russian

doi : 10.52485/19986173_2023_3_45

УДК [616.36-003.8+616.523]-07:612.017.1

Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ С ДИФфуЗНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ

Государственное учреждение Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени святителя Луки». Россия, 91045, г. Луганск, ЛНР, ул. 50 лет обороны Луганска, 1г

Цель: изучить состояние системы глутатиона у пациентов с диффузными поражениями печени в сочетании с хронической герпетической инфекцией на фоне вторичного иммунодефицитного состояния.

Материалы и методы. Обследовано 47 больных диффузными поражениями печени (ДПП), в сочетании с хронической герпетической инфекцией (ХГИ) на фоне вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС). Из исследования исключались больные с наличием маркеров вируса гепатита С (HCV) и В (HBV) в крови, после обследования с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), а также пациенты алкогольными и аутоиммунными гепатитами. Всем пациентам назначали биохимическое исследование крови. С помощью устройства ПЭФ-3 определялась также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментного спектра методом электрофореза в агаровом геле. У всех обследованных больных дополнительно исследовали содержание восстановленного глутатиона, основанное на том, что глутатион реагирует с избытком алоксана.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о существенном снижении активности ферментов системы глутатиона у больных диффузными поражениями печени, в сочетании с хронической герпетической инфекцией на фоне ВИДС, которая вследствие этого становится неспособной полностью противостоять повреждающему действию, накапливающимся в крови больных излишних продуктов липопероксидации. Наблюдалась определенная положительная динамика изученных биохимических показателей после завершения лечения сочетанной патологии гепатобилиарной системы (ГБС) и ХГИ общепринятыми методами, но полного восстановления состояния системы глутатиона к норме не произошло.

Заключение. При применении общепринятой терапии для лечения больных диффузными поражениями печени, в сочетании с хронической герпетической инфекцией на фоне ВИДС наблюдается положительная динамика со стороны биохимических показателей, но состояние системы глутатиона полностью не восстанавливается и не достигает показателей нормы.

Ключевые слова: система глутатиона, диффузные поражения печени (ДПП), вторичное иммунодефицитное состояние (ВИДС), хроническая герпетическая инфекция (ХГИ).

Perfilyeva M.Yu., Sotskaya Y.A.

THE STATE OF THE GLUTATHIONE SYSTEM IN PATIENTS WITH DIFFUSE LIVER LESIONS IN COMBINATION WITH CHRONIC HERPETIC INFECTION ON THE BACKGROUND OF A SECONDARY IMMUNODEFICIENCY CONDITION

State establishment of Lugansk people's republic Saint Luka Lugansk state medical university, 1g 50 years of Defense of Lugansk str., Lugansk, LPR, Russia, 91045

Aim: to study the state of the glutathione system in patients with diffuse liver lesions in combination with chronic herpes infection on the background of a secondary immunodeficiency condition.

Methods. 47 patients with diffuse liver lesions (DLL), combined with chronic herpetic infection (GI) on the background of secondary immunodeficiency (VIDS) were examined. The study excluded patients with the presence of markers of hepatitis C virus (HCV) and HBV in the blood, after examination by enzyme immunoassay (ELISA), as well as patients with alcoholic and autoimmune hepatitis. All patients were prescribed a biochemical blood test. Using the PEF-3 device, the activity of lactate dehydrogenase (LD) and its isoenzyme spectrum was also determined by electrophoresis in agar gel. In all examined patients, the content of reduced glutathione was additionally investigated, based on the fact that glutathione reacts with an excess of aloxane.

Results. *The data obtained indicate a significant decrease in the activity of enzymes of the glutathione system in patients with diffuse liver lesions, combined with chronic herpetic infection against the background of VIDS, which consequently becomes unable to fully resist the damaging effect of excessive lipoperoxidation products accumulating in the blood of patients. There was a certain positive dynamics of the studied biochemical parameters after the completion of treatment of the combined pathology of the hepatobiliary system (GBS) and CGI by conventional methods, but there was no complete restoration of the glutathione system to normal.*

Conclusions. *When using conventional therapy for the treatment of patients with diffuse liver lesions, combined with chronic herpetic infection against the background of VIDS, positive dynamics is observed on the part of biochemical parameters, but the state of the glutathione system is not fully restored and does not reach the norm.*

Keywords: *glutathione system, diffuse liver lesions (DLL), secondary immunodeficiency condition (VIDS), chronic herpetic infection (CHI).*

На сегодняшний день мы видим, что в клинике внутренних болезней характерно превалирование сочетанной патологии, которая одновременно охватывает две или более функциональные системы организма. При этом отмечается так называемый «синдром взаимного отягощения», когда обострение хронического патологического процесса в одном органе или системе закономерно вызывает усиление проявлений также другого (коморбидного) заболевания. Типичным примером является поражение печени в сочетании с вирусной инфекцией на фоне вторичных иммунодефицитных состояний (ВИДС) [1, 2]. Известным фактом является то, что наличие диффузных поражений печени (ДПП), в частности, хронических гепатитов, как правило, сочетается с наличием воспалительных процессов в желчном пузыре, преимущественно в виде хронического некалькулезного холецистита (ХНХ) [3,4]. ВОЗ регистрирует увеличение числа больных разнообразной хронической патологией гепатобилиарной системы в мире, что превышает 2 млрд. человек [5]. В России за последние 10 лет распространенность хронических гепатитов увеличилась минимум в 2,5 раза. Состояние иммунной системы клеточного и гуморального иммунитета при поражении печени коррелируют с биохимическими процессами. Наличие хронической персистирующей ВЭБ инфекции способствует развитию вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС), что в свою очередь приводит к развитию воспалительных процессов в печени и желчевыводящих путях [6,7].

Безусловно, загрязнение окружающей среды токсическими агентами (ксенобиотиками), наличие тяжелой металлургии, химической промышленности обуславливают высокую заболеваемость хроническими токсическими гепатитами (ХТГ) в Луганской Народной Республике (ЛНР) [8, 9]. Очень часто персистирующие вирусные (герпетические) инфекции (ПВИ) присоединяются к течению хронической патологии гепатобилиарной системы (ГБС), что приводит к развитию ВИДС [10, 11]. Развитие такой сочетанной патологии у обследованных больных отрицательно влияет на общее состояние ГБС и требует особых подходов к лечению с учетом основных патогенетических цепочек сочетанного заболевания [12].

В результате детального анализа патогенеза поражений печени установлено, что существенную роль в развитии и прогрессировании хронических заболеваний ГБС играют патологические изменения в виде активации процессов окисления липидов (ПОЛ) [13]. Решающая роль в предотвращении реализации повреждающего действия свободных радикалов и перекисных соединений принадлежит сложной многокомпонентной системе антиоксидантной защиты (АОЗ), которая контролирует уровень этих продуктов и способствует уменьшению чрезмерного уровня липопероксидации [14]. Ферментативная редокс-система глутатиона занимает при этом одно из главных мест в регуляции антиоксидантной защиты в клетках, в том числе гепатоцитах, благодаря внутриклеточному обеспечению детоксикации перекисей, органических гидроперекисей, инактивации свободных радикалов [15,16].

Известно, что глутатионовая противоперекисная система играет ведущую роль в обеспечении жизнедеятельности печеночных клеток, и в ее состав входят восстановленный глутатион (ВГ) и ферменты, обеспечивающие регенерацию ВГ из окисленной формы глутатиона (ОГ), а именно глутатионпероксидаза (ГП), глутатионредуктаза (ГР) и глутатионтрансфераза (ГТ) [17, 18].

Изучение состояния системы глутатиона, при диффузном поражении печени, в частности ХТГ, у больных с хронической герпетической инфекцией на фоне ВИДС может иметь не только научно-теоретическое, но и практическое значение, в связи с этим считаем целесообразным изучение показателей системы глутатиона у больных с ДПП, в сочетании с ХГИ на фоне ВИДС под влиянием общепринятого лечения с целью обоснования основных направлений поиска в будущем лечебных методов для устранения выявленных нарушений, и в конечном результате повышения эффективности проведенного лечения сочетанной патологии [19].

Цель: изучить у больных с диффузными поражениями печени в сочетании с хронической герпетической инфекцией на фоне вторичного иммунодефицитного состояния состояние системы глутатиона.

Материалы и методы. Для реализации цели исследования нами было обследовано 47 больных диффузными поражениями печени, сочетанными с хронической герпетической инфекцией на фоне ВИДС. Пациенты были рандомизированы по возрасту, полу, длительности болезни, частоте рецидивов. Все больные были возрасте от 19 до 39 лет, мужчин было – 22 (46,8%) и женщин – 25 (53,2%). Все пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от длительности заболевания: до 3х лет; до 5-ти лет; от 7 до 10-ти лет. Герпетические высыпания беспокоили пациентов от 3-4 до 5-7 раз в год, а некоторых и больше – до 10, что ухудшало качество их жизни, а также не имело эстетического вида. Больные предъявляли жалобы на общие симптомы интоксикации (повышение температуры тела, головную боль, недомогание), на зуд, жжение, болезненные высыпания в области локализации патологических элементов (красная кайма губ, кожа лица), возникающие при каждом эпизоде заболевания. Диагноз устанавливался экспертным путем с учетом данных анамнеза, результатов клинического и лабораторного (биохимического) обследования, которое характеризовало функциональное состояние печени, а также данных сонографического исследования органов брюшной полости. У 90% пациентов было наличие противогерпетических IgM, которые свидетельствует об остроте инфекционного процесса (первичная инфекция, реинфекция, реактивация). Специфические IgG являются антителами вторичного иммунного ответа. Они выявляются во второй половине инфекционного процесса при первичном заражении, при латентных инфекциях, при персистенции и реактивации. Для постановки диагноза ВПГ 1, 2 типа использовали ПЦР, исследуя материал из жидкости пузырьков. Для исключения вирусной этиологии поражения печени все больные были обследованы с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) крови на наличие маркеров вируса гепатита С (HCV) и В (HBV), результаты которого затем подтверждались методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [20, 21]. При обнаружении маркеров вируса гепатита С и В такие пациенты исключались из исследования. Исключались также пациенты с аутоиммунными и алкогольными гепатитами. Всем пациентам проводилось обследование на ВЭБ, ЦМВ и герпетическую инфекцию, обусловленную вирусом герпеса 6 типа. Исследование проводили с помощью ИФА, определяя в крови в значительном количестве IgG и в небольшой концентрации IgM., что свидетельствовало о персистенции данных вирусов в макроорганизме.

Объем биохимического обследования включал определение общего билирубина и его фракций (свободной и связанной), активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) с вычетом коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ), экскреторных ферментов (щелочной фосфатазы – ЩФ и гаммаглутамилтранспептидазы – ГГТП), показателей осадочных реакций (сулемовой, тимоловой), уровня холестерина и β -липопротеидов, общего белка и белковых фракций, сахара крови, протромбинового индекса унифицированными методами [22]. Определялась также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментного спектра методом электрофореза в агаровом геле с помощью устройства ПЭФ-3. Дополнительно у всех обследованных больных, учитывая что глутатион реагирует с избытком алоксана, исследовали содержание восстановленного глутатиона. В результате такой реакции образуется соединение, которое имеет максимум поглощения при длине волны 305 Нм. Условно такое вещество называется "алоксан-305". Количество образованного комплекса "алоксан-305" прямо пропорционально содержанию G-SH в пробе. Для определения количества G-SH в исследуемой пробе использовалась калибровочная кривая, построенная со стандартным раствором G-SH. Полученную концентрацию G-SH выражали в мг/мл взвеси эритроцитов. Активность ферментов: глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР)

и глутатионтрансферазы (ГТ) изучали по методам [23]. Лечение проводили согласно существующим клиническим рекомендациям [24]: диета – стол № 5, валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки 14 дней подряд; мильгамма композитум (тиамина гидрохлорид (вит. В1), пиридоксина гидрохлорид (вит. В6), цианокобаламин (вит. В12) (ТПЦ), ТПЦ начинали с инъекционной формы, вводили глубоко внутримышечно по 2 мл ежедневно в течение 7 дней, в дальнейшем переходили на более редкие инъекции (2-3 раза в неделю в течение 2-3 недель), при необходимости продолжали терапию таблетированными формами 1 раз в сутки, таблетку следует запивать большим количеством жидкости, курс лечения – до 28 дней; никотин по 1 табл. 3 раза в сутки после еды в течение 3 суток; аскорбиновая кислота по 500 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней в первой половине дня; токоферола ацетат по 100 мг внутрь дважды в день в течение 14 дней; гептрал (адemetионин (АМ)). АМ вводят в дозе от 400 мг/сут до 800 мг/сут (1-2 флакона/сут) в течение 2 недель, таблеток в дозе 800-1600 мг/сут на протяжении 2-4 недель, фитосбора (цветки ромашки; ноготков лекарственных; трава тысячелистника обыкновенного; плоды шиповника; корень солодки голой).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0, Microsoft Excel 2010. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали по значениям W-критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение соответствовало закону нормального распределения, данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки. Оценку статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах проводили с использованием параметрических критериев для независимых и связанных групп. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05.

Полученные результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что уровень восстановленного глутатиона, который поддерживает высокую активность тиолсодержащих ферментов и оказывает стабилизирующее влияние на содержание высокореактивных SH-групп в мембранах эритроцитов, у больных ДПП, в сочетании с ХГИ на фоне ВИДС, был снижен в среднем в 1,7 раза и составлял $0,58 \pm 0,03$ ммоль/л (при норме $1,0 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,05$), тогда как концентрация ОГ была выше нормы в среднем в 3,2 раза и составляла $0,51 \pm 0,04$ ммоль/л (при норме $0,16 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,01$).

Таблица 1.

Показатели системы глутатиона у больных ДПП, в сочетании ХГИ на фоне ВИДС в динамике общепринятого лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	До начала лечения	По завершению лечения
ВГ, ммоль / л	$1,0 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,03^*$	$0,66 \pm 0,04^*$
ОГ, ммоль / л	$0,16 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,04^{**}$	$0,34 \pm 0,03^*$
ВГ/ОГ	$6,25 \pm 0,03$	$1,14 \pm 0,05^{***}$	$1,94 \pm 0,04^{***}$

Примечания: в таблице 1-2 вероятность разницы показателей относительно нормы * – при $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Коэффициент соотношения ВГ/ОГ в результате составил $1,14 \pm 0,05$, что в среднем в 5,5 раз ниже показателя нормы (норма $6,25 \pm 0,03$; $p < 0,001$). Следовательно, установлено, что имеет место дисбаланс в системе глутатиона, у больных с данной сочетанной патологией ГБС и ХГИ на фоне ВИДС, связанный с увеличением потребления восстановленного глутатиона при нейтрализации свободных радикалов, которые образуются в результате активации процессов липопероксидации.

У больных с ДПП в сочетании с ХГИ на фоне ВИДС при исследовании активности ферментов системы глутатиона выявлено, что снижение концентрации восстановленного глутатиона произошло за счет недостатка изученных ферментов системы глутатиона: глутатионпероксидаза (ГП), глутатионредуктаза (ГР) и глутатионтрансфераза (ГТ), которые участвуют в регенерации восстановленного глутатиона из окисленной формы глутатиона (табл.2).

Активность ферментов системы глутатиона в сыворотке крови больных ДПП в сочетании ХВИ на фоне ВИДС, в динамике общепринятого лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	До начала лечения	По завершению лечения
ГП, нмоль ГВ/мин · г Нб	156,2±6,3	102,1±5,3*	116,5±6,5*
ГР, мкмоль НАДФ2/мин · ч Нб	35,4±1,5	18,6±1,2**	26,4±1,4*
ГТ, нмоль ГВ/мин · ч Нб	139,5±5,35	77,1±4,4**	106,4±5,2*

Как видно из таблицы 2, активность глутатионпероксидазы была ниже у большинства пациентов с сочетанной хронической патологией ДПП, в сочетании ХГИ на фоне ВИДС, которые находились под наблюдением, и составила 102,1±5,3 нмоль ГВ/ мин · ч Нб, что в среднем в 1,5 раза меньше показателей нормы (156,2 ± 6,3 нмоль ГВ/ мин · ч Нб, $p < 0,05$).

Активность глутатионредуктазы также была ниже в сравнении с показателем нормы в среднем в 1,9 раз (35,4±1,5 мкмоль НАДФ2/мин · ч Нб; $p < 0,01$) и равнялось 18,6±1,2 мкмоль НАДФ2/мин · ч Нб.

Аналогичные изменения активности фермента глутатионтрансферазы, показатели которой ниже показателя нормы в среднем в 1,8 раз (139,5±8,35 нмоль ГВ / мин · ч Нб; $p < 0,05$) и составляла 77,1±4,4 нмоль ГВ/ мин · ч Нб.

У больных ДПП, в сочетании с ХГИ на фоне ВИДС наблюдается существенное снижение активности ферментов системы глутатиона, которая вследствие этого становится неспособной полностью противостоять повреждающему действию излишних продуктов липопероксидации, которые накапливаются в крови больных, о чем и свидетельствуют полученные данные.

После завершения лечения общепринятыми методами больных с сочетанной патологией ГБС и ХГИ на фоне ВИДС наблюдалась определенная положительная динамика изученных биохимических показателей, но полного восстановления состояния системы глутатиона к норме не произошло.

Действительно, после завершения лечения уровень восстановленного глутатиона вырос относительно исходного в среднем в 1,2 раза, составляя при этом 0,66±0,04 ммоль/л, что тем не менее было ниже показателя нормы в среднем в 1,5 раз ($p < 0,05$). Концентрация окисленной формы глутатиона уменьшилась в сравнении с исходными значениями в среднем в 1,5 раза, то есть составляла 0,37±1,03 мкмоль/л, но оставалась выше нормы в среднем в 2,1 раза ($p < 0,05$).

Коэффициент соотношения между восстановленным глутатионом и окисленной формой глутатиона (ВГ/ОГ), учитывая такую динамику уровня между ними, также был ниже показателя нормы в среднем в 3,2 раза ($p < 0,001$).

Со стороны активности ферментов системы глутатиона, однако, была одновременно выявлена некоторая положительная динамика у пациентов с ДПП в сочетании с ХГИ на фоне ВИДС, при этом полного восстановления ее функции все же не произошло. Так, активность глутатионпероксидазы выросла относительно исходного уровня под влиянием проведенной терапии, но оставалась ниже показателя нормы в среднем в 1,3 раза и достигла 116,5 ± 6,5 нмоль ГВ / мин · ч Нб ($p < 0,05$). Активность глутатионредуктазы повысилась под влиянием общепринятой терапии до среднего уровня 26,4±1,4 мкмоль НАДФ2/мин · ч Нб, что было все – таки меньше показателя нормы в среднем в 1,3 раза ($p < 0,05$) в динамике общепринятого лечения в сыворотке крови с ДПП в сочетании с ХГИ и ВИДС, также повысилась относительно исходного значения ферментативная активность глутатион трансферазы, но ее показатель остался ниже нормального уровня в 1,3 раза и составил 106,4±5,2 нмоль ГВ/мин · ч Нб.

Выводы:

1. Существенное влияние на систему глутатиона оказывает наличие сопутствующей патологии, такой как хроническая герпетическая инфекция на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, у больных с диффузными поражениями печени.

2. У больных с ХГИ и ВИДС на фоне хронической патологии печени имеет место дисбаланс со стороны показателей системы глутатиона до начала лечения, а именно снижение функциональной активности ферментов этого важного звена общей системы АОЗ, которые препятствует повреждающему действию продуктов перекисидации и накапливаются в крови больных.

3. В связи с применением для лечения общепринятой терапии четкой выраженной тенденции к нормализации активности ферментов редокс-системы глутатиона – глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы и глутатионредуктазы, а также механизмов восстановления окисленной формы глутатиона мы не наблюдали, поэтому в дальнейших наших работах мы рассмотрим влияние комбинации современных гепатопротекторных препаратов на показатели системы глутатиона.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Перфильева М.Ю. – 60% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование, анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Соцкая Я.А. – 40% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Ахмедов В.А., Мамедова Н.Ф., Гаус О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и коморбидность. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2019. 3(4). 47-52.
2. Федулаев Ю.Н., Ахматова Ф. Д. Неалкогольная жировая болезнь печени в общей врачебной практике. Медицинский Алфавит. Современная поликлиника. 2018. 12 (349). 19-25.
3. Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А., Кролевец Т. С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. 170(10). 57-65. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-170-10-57-65-
4. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Холестатический вариант лекарственно-индуцированного поражения печени. Качественная клиническая практика. Москва. 2020. 3. 61-74. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-61-74
5. Черкашенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С. Клинические проявления коморбидного течения желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени. Терапевтический архив. 2020. 92 (8). 29-36.
6. Тарасова Л.В., Бусалаева Е.И., Цыганова Ю.В., Диомидова В.Н. Клинический случай успешной терапии неалкогольной жировой болезни печени у молодой пациентки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. 164(4). 131-135.
7. Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: новый взгляд на старые взаимоотношения. Фарматека. 2018. 3. 68-74.
8. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Арипходжаева Г.З., Саидова М.К. Токсические поражения печени при острых отравлениях и эндогенной интоксикации. Вестник экстренной медицины. 2020. 13(6). 95-102.
9. Садртдинова Г.Р., Масыгутова Л.М., Чудновец Г.М., Газизова Н.Р. Состояние ферментативной функции печени у работников при наличии хрома в воздухе рабочей зоны. Медицина труда и экология человека. 2019. 2. 57-62. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10022>
10. Сидорова М.В., Малютина Е.О. Иммунная недостаточность у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией. Смоленский медицинский альманах. 2020. 1. 256-259.
11. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. 22(2) 226-234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234.

12. Бакулин И. Г., Белоусова Л. Н., Назаренко Л. И., Сушилова А. Г. Перспективные стратегии терапии неалкогольной жировой болезни печени: от эксперимента к практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. 170(10). 18-25. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-18-25
13. Гаврилов Б.В., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК. Вопросы медицинской химии. 1987. 33(1). 118-123.
14. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Петраков А.В. Перекисное окисление липидов и активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 в сыворотке крови у больных неалкогольной болезнью печени. Поликлиника. 2015. 4. 9-15.
15. Борисенок О.А., Бушма М.И., Басалай О.Н., Радковец А.Ю. Биологическая роль глутатиона. Медицинские новости. 2019. 7. 3-8.
16. Калинина Е.В. и др. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. Успехи биол. химии. 2014. 54. 299-348.
17. Борисенок О.А., Бушма М.И., Басалай О.Н., Радковец А.Ю. Глутатионовый голод клеток: последствия и коррекция. Медицинские новости. 2019. 11. 10-15.
18. Промнашева Т.Е., Колесниченко Л.С., Козлова Н.М. Роль оксидативного стресса и системы глутатиона в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2014. 5(99). 80-83.
19. Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Чурилин М.И., и др. Генетико-биохимическое исследование роли гамма-глутамилциклотрансферазы в формировании предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа. Экологическая генетика. 2020. 18(2). 21-228. <https://doi.org/10.17816/ecogen16293>.
20. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А., Шилина Н.Н. Неинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени: простые «инструменты» уже в руках практического врача. Вестник ВолгГМУ. 2019. 2 (70). 134-139.
21. Смирнова С.С., Иванова Н.А., Степанова Т.Ф. Комплексное применение методов ИФА И ПЦР для диагностики Эпштейн-Барр вирусной инфекции. Сибирский журнал естественных наук и сельского хозяйства. 2019. 5(1). 145-149.
22. Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Дуданова О.П., Шиповская А.А. Биохимические и молекулярно-генетические показатели воспаления и апоптоза при циррозе печени как исходе прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтический архив. 2019. 91(4). 21-27. DOI:10.26442/00403660.2019.04.000057
23. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований) /под ред. проф. В.С.Камышникова. 2-е изд. М.:МЕДпресс-информ. 2017. 720 с.
24. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым больным простым герпесом. Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. 2016. 129 с.

References:

1. Akhmedov V.A., Mamedova N.F., Gaus O. V. Non-alcoholic fatty liver disease and comorbidity. Gastroenterology of St. Petersburg. 2019. 3(4). 47-52. in Russian.
2. Fedulaev Yu.N., Akhmatova F. D. Non-alcoholic fatty liver disease in general medical practice. Medical Alphabet. Modern polyclinic. T. 1. 2018. 12 (349). 19-25. in Russian.
3. Livzan M. A., Gaus O. V., Nikolaev N. A., Krolevetz T. S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019. 170(10). 57-65. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65. in Russian.
4. Pereverzev AP, Ostroumova OD., Kochetkov AI. Drug-induced liver damage with cholestasis. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. Moscow. 2020. 3. 61-74. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-61-74. in Russian.
5. Cherkashchenko N.A., Livzan M.A., Krolevets T.S. Clinical manifestations of the comorbid course of cholelithiasis and non-alcoholic fatty liver disease. Therapeutic Archive. 2020. 92 (8). 29-36. in Russian.
6. Tarasova L.V., Buslaeva E.I., Tsyganova Yu.V., Diomidova V.N. A clinical case of successful therapy of

- non-alcoholic fatty liver disease in a young patient. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019. 164(4). 131-135. in Russian.
7. Seliverstov P.V., Skvortsova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Nonalcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a new look at old relationships. *Pharmateca*. 2018. 3. 68-74. in Russian.
 8. Akalaev R.N., Stopnitsky A.A., Aripkhodjaeva G.Z., Saidova M.K. Toxic liver damage in acute poisoning and endogenous intoxication. *Shoshilinch tibbiyot axborotnomasi*. 2020. 13(6). 95-102. in Russian.
 9. Sadrtidinova G.R., Masyagutova L.M., Chudnovets G.M., Gazizova N.R. The condition of the liver enzymatic function in workers exposed to chrome in the work environment zone. *Medsina truda i ekologiya cheloveka*. 2019. 2. 57-62. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10022>. in Russian.
 10. Sidorova M.V., Malyutina E.O. Immune insufficiency in patients with recurrent herpes infection. *Smolensk Medical Almanac*. 2020. 1. 256-259. in Russian.
 11. Nesterova I.V., Khalturina E.O. Mono- and mixed-herpesvirus infections: association with clinical syndromes of immunodeficiency. *RUDN Journal of Medicine*. 2018. 22(2). 226-234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234. in Russian.
 12. Bakulin I.G., Belousova L.N., Nazarenko L.I., Sushilova A.G. Perspective strategies for non-alcoholic fatty liver disease therapy: from trial to practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019. 170(10). 18–25. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-18-25. in Russian.
 13. Gavrilov B.V., Gavrilova A.R., Mazhul L.M. Analysis of methods for the determination of POL products in blood serum by the TBK test. *Questions of medical chemistry*. 1987. 33(1). 118-123. in Russian.
 14. Zvenigorodskaya L.A., Nilova T.V., Petrakov A.V. Lipid peroxidation and lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in blood serum in patients with non-alcoholic liver disease. *Polyclinic*. 2015. 4. 9-15. in Russian.
 15. Borisenok O.A., Bushma M.I., Basalai O.N., Radkovets A.Yu. The biological role of glutathione. *Medical news*. 2019. 7. 3-8. in Russian.
 16. Kalinina E.V. et al. The role of glutathione, glutathione transferase and glutaredoxin in the regulation of redox-dependent processes. *Successes of biol. chemistry*. 2014. 54. 299-348. in Russian.
 17. Borisenok O.A., Bushma M.I., Basalai O.N., Radkovets A.Yu. Glutathione starvation of cells: consequences and correction. *Medical news*. 2019. 11. 10-15. in Russian.
 18. Promenasheva T.E., Kolesnichenko L.S., Kozlova N.M.. The role of oxidative stress and the glutathione system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Bulletin of the VSNC SB RAMS*. 2014. 5(99). 80-83. in Russian.
 19. Azarova IuE, Klyosova EYu, Churilin MI, et al. Genetic and biochemical investigation of the gamma-glutamylcyclotransferase role in predisposition to type 2 diabetes mellitus. *Ecological genetics*. 2020. 18(2). 215-228. <https://doi.org/10.17816/ecogen16293>. in Russian.
 20. Statsenko M.E., Turkina S.V., Kosivtsova M.A., Shilina N.N. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: simple "tools" are already in the hands of a practical doctor. *Bulletin of VolgSMU*. 2019. 2 (70). 134-139. in Russian.
 21. Smirnova S.S., Ivanova N.A., Stepanova T.F. Complex application of ELISA AND PCR methods for diagnostics Epstein-Barr viral infection. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019. 5(1). 145-149. DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-145-149. in Russian.
 22. Kurbatova I.V., Topchieva L.V., Dudanova O.P., Shipovskaya A.A. Biochemical and molecular-genetic indicators of inflammation and apoptosis in liver cirrhosis as an outcome of the progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Therapeutic Archive*. 2019. 91(4). 21-27. in Russian. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.00057
 23. Kamyshnikov VS, editors. *Clinical laboratory diagnostics (methods and interpretation of laboratory studies)* / ed. prof. V.S. Kamyshnikov. 2nd ed. Moscow. MEDpress-inform. 2017. 720 p. in Russian.
 24. *Clinical recommendations (treatment protocol) for the provision of medical care to adult patients with herpes simplex*. Institute of Virology named after D.I.Ivanovsky FSBI "N.F. Gamalei FNITSEM" of the Ministry of Health of Russia. 2016. 129 p. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_3_53
УДК 616.89-008-434-053.3:616-073.7

¹Петров А.П., ²Маруева Н.А., ²Ширшов Ю.А., ¹Лазарева В.В., ¹Баркан В.С.
**ЭПИЛЕПТИФОРМНАЯ АКТИВНОСТЬ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ
АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И НАРУШЕНИЯМИ РАЗВИТИЯ РЕЧИ**

¹*Частное учреждение здравоохранения. Клиническая больница «РЖД-МЕДИЦИНА» города
Чита. 672006, г. Чита, ул. Горбунова, 11;*

²*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации. 672000 г. Чита, ул. Горького, 39А.*

Цель исследования. Оценка характера и морфологии эпилептиформной активности по данным видео-электроэнцефалографического мониторинга у детей без эпилепсии с расстройствами аутистического спектра и алалией.

Материалы и методы. Проанализированы результаты видео-электроэнцефалографического мониторинга у 49 детей: 30 человек с расстройствами аутистического спектра (26 мальчиков и 4 девочки) и 19 детей с алалией (10 мальчиков и 9 девочек) без эпилепсии в возрасте от 3 до 7 лет. Для определения характера изменений биоэлектрической активности всем детям проведено видео-электроэнцефалографическое мониторирование.

Результаты. Эпилептиформная активность зарегистрирована у 43,3% детей с расстройствами аутистического спектра и 63,2% детей с алалией. Региональная эпилептиформная активность выявлена в 30,0% случаев среди детей с расстройствами аутистического спектра и 47,3% - с алалией. Билатерально-синхронная, диффузная и генерализованная активности встречались в 13,8% и 15,8% случаев соответственно.

Заключение. Полученные сведения позволяют уточнить частоту встречаемости и характеристику эпилептиформной активности у детей без эпилептических приступов с расстройствами аутистического спектра и алалией.

Ключевые слова: дети, алалия, расстройства аутистического спектра, видео-электроэнцефалографическое мониторирование, эпилептиформная активность.

Petrov A.P.¹, Marueva N.A.², Shirshov Yu.A.², Lzareva V.V.¹, Barkan V.S.¹

EPILEPTIFORM ACTIVITY IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS AND SPEECH DEVELOPMENT DISORDERS

¹*Private healthcare institution. Clinical Hospital «RZhD-MEDICINA», Chita. 11, Gorbunov Str., 672006,
Chita; ² Chita State Medical Academy, 39A Gorky Str., Chita, Russia, 672000.*

Objective. The aim was to study the frequency of occurrence and characteristics of epileptiform activity in children with autism and alalia without epilepsy.

Materials and methods. We analyzed the results of video EEG monitoring in 30 children with autism spectrum disorders (26 boys and 4 girls) and 19 children with alalia (10 boys and 9 girls) without epilepsy at the age of 3 - 7 years. All children underwent video-electroencephalographic monitoring to determine the nature of changes in bioelectric activity.

Results. Epileptiform activity was registered in 43.3% of children with autism spectrum disorders and in 63.2% of children with alalia. We detected regional epileptiform activity in 30.0% of cases in children with autism spectrum disorders and in 47.3% of alalia patients. Bilateral synchronous, diffuse and generalized activity occurred in 13.8% and 15.8% of cases, respectively.

Conclusion. The data obtained allows to clarify the frequency of occurrence and epileptiform activity characteristics in children without epileptic seizures with autism spectrum disorders and alalia.

Key words: children, alalia, autism spectrum disorders, video-electroencephalographic monitoring, epileptiform activity.

Нарушения нервно-психического развития встречаются в детской популяции примерно в 10% случаев. В структуре названной патологии существенную долю составляют специфические расстройства развития речи и расстройства аутистического спектра (РАС). Частота специфических расстройств развития речи у детей колеблется в пределах от 5 до 10% [1, 2]. По классификации МКБ-10, к специфическим расстройствам речи относят расстройства развития экспрессивной и рецептивной речи. Характерным признаком таких нарушений у детей является отсутствие периода нормального речевого развития, поскольку они обусловлены врожденным или приобретенным в период раннего онтогенеза недостаточным развитием речевых центров коры головного мозга. В отечественной литературе более определенной формулировкой проявлений специфических расстройств речи является термин «алалия», в международных классификациях – «дисфазии» или «дисфазии развития» [2].

РАС представлены группой комплексных нарушений психического развития, которые характеризуются отсутствием способности к социальному взаимодействию, общению, стереотипностью поведения [2]. Согласно материалам Всемирной организации здравоохранения (2014 г), распространенность РАС в детской популяции достигает 62 на 10 000 [3]. Частота РАС среди детей без эпилепсии составляет около 1% [2, 4].

Изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при РАС встречаются чаще, чем в популяции, и варьируют от неспецифических изменений до эпилептиформной активности [5]. В целом частота субклинических эпилептиформных изменений в ЭЭГ у детей с РАС без эпилепсии, по данным разных авторов, варьирует от 6 до 61%. [6, 7, 8]. Различные исследователи выявляли у детей с РАС без эпилепсии как изменения основной биоэлектрической активности, так и фокальные, мультифокальные и генерализованные разряды. У детей с РАС спайк-волновые комплексы в 75% случаев локализуются в лобных отделах [5], в 85% случаев – в пери/интрасильвиарной области, в 75% регистрируются дополнительные очаги эпилептиформной активности за пределами перисильвиарной области [7].

Частота обнаружения эпилептиформной активности среди пациентов с дисфазиями колеблется от 9 до 94%. Широкий диапазон частоты обнаружения указанных нарушений обусловлен в том числе тем, что группы исследования включали как пациентов с дисфазиями и РАС, так и с эпилептическими приступами в анамнезе. При изучении результатов ЭЭГ у детей с дисфазиями без эпилепсии Н.Н. Заваденко и соавт. выявили субклиническую эпилептиформную активность в 12,3% случаев, которая в 4,6% случаев была представлена доброкачественными эпилептиформными разрядами детства (ДЭРД) [9]. Найденные изменения в ЭЭГ могут быть объяснены концепцией врожденного нарушения созревания головного мозга, разработанной Н. Doose и соавт., согласно которой встречаются случаи генетически детерминированного нарушения созревания мозга во внутриутробном периоде, которое является причиной комплекса патологических состояний: эпилептических приступов, паттернов по типу ДЭРД на ЭЭГ и нарушений развития [9]. В то же время, встречаемость эпилептиформных разрядов типа ДЭРД составляет 4-5% среди населения, не страдающего эпилепсией [10]. Однако у детей с РАС эпилептиформные разряды сочетаются с более низкими показателями интеллекта и более выраженными поведенческими нарушениями [8].

Адекватная оценка субклинических эпилептиформных изменений на ЭЭГ у детей с РАС и дисфазиями важна также в связи с возрастающим интересом к изучению связи эпилептического процесса с аутизмом, нарушениями развития речи, и целесообразности лечения межприступной эпилептиформной активности у детей с данными расстройствами [5, 9, 11]. Среди врачей сохраняется осторожность в интерпретации данных ЭЭГ у детей с РАС и алалией, поскольку проведение данного обследования затруднено из-за поведенческих расстройств. Согласно данным литературы, самая высокая частота выявления субклинических разрядов у детей с РАС отмечалась при длительном 24-часовом ЭЭГ-мониторинге, при этом активность в 60,7% случаев встречалась во сне [5]. Поэтому продолжительная запись ЭЭГ, наряду с записью ЭЭГ сна, играют важную роль в выявление эпилептиформных изменений у детей с РАС [7] и алалией [9]. Однако в литературе информация о результатах ночного видео-ЭЭГ мониторинга (ВЭЭГМ) у детей с РАС и алалией представлена ограничено [5, 6, 9, 10].

Целью работы явилась оценка характера и морфологии эпилептиформной активности, по данным

ВЭЭГМ у детей без эпилепсии с расстройствами аутистического спектра и алалией.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе клинической больницы «РЖД-МЕДИЦИНА» города Чита. Проведен ретроспективный анализ результатов ВЭЭГМ 49 пациентов без эпилепсии в возрасте от 3 до 7 лет. Сформировано две группы: I группа – 30 пациентов с РАС ($86,7 \pm 6,2$ % (26 чел.) мальчики и $13,3 \pm 6,2$ % (4 чел.) девочки), II группа – 19 детей с алалией ($52,6 \pm 11,5$ % (10 чел.) и $47,4 \pm 11,5$ % (9 чел.) соответственно). Средний возраст больных с РАС составил $5,1 \pm 1,9$ лет, с алалией – $5,1 \pm 1,8$ лет. Критерии включения: в I группу вошли дети с верифицированным психиатром заключением о наличии РАС; во II группу – пациенты с алалией, осмотренные неврологом и психиатром после логопедического обследования, без признаков РАС.

В I группе в $86,7 \pm 6,2$ % (26 чел.) случаев проведена ночная запись ВЭЭГМ в течение 8 часов, в $13,3 \pm 6,2$ % (4 чел.) – дневной ВЭЭГМ в течение 2 часов. В $40,0 \pm 8,9$ % (12 чел.) случаев анализ биоэлектрической активности головного был проведен впервые. Во II группе детей в $94,7 \pm 5,1$ % (18 чел.) случаев записан ночной ВЭЭГМ, в $5,3 \pm 5,1$ % (1 чел.) – дневной ВЭЭГМ.

Для исследования применяли клинический, аналитический, статистический методы. Клинический метод включал сбор анамнеза путем опроса родителей, аналитический метод – изучение результатов ВЭЭГМ. Результаты были сформированы в базу данных и обработаны при помощи программы Microsoft Office Excel 2007. Описательные статистики представлены абсолютными значениями, интенсивными и экстенсивными коэффициентами, а также стандартными ошибками доли. Для оценки статистической значимости двух совокупностей использовали критерий Фишера, критическое значение уровня значимости принималось равным $p < 0,05$. В проведенном исследовании различия не достигли уровня статистической значимости, что обусловлено малыми размерами групп наблюдения.

Результаты и обсуждение. При исследовании выявлено, что эпилептиформная активность регистрировалась более чем у половины детей с алалией ($63,2 \pm 11,1$ % (12 чел.)) и в $43,3 \pm 9,0$ % ((13 чел.)) случаев среди пациентов с РАС, без существенного различия между группами наблюдения, что сопоставимо с данными полученными другими исследователями [5-9]. Результаты анализа характера и морфологии, выявленных эпилептиформных нарушений представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Распределение случаев и характер эпилептиформного паттерна в группах детей с РАС и алалией (на 100 детей с данной патологией)

Характер эпилептиформного паттерна	Число наблюдений			
	Пациенты с РАС (N=30)		Пациенты с алалией (N=19)	
	абс., чел.	отн. $\pm m$, %	абс., чел.	отн. $\pm m$, %
Региональная эпилептиформная активность морфологии ДЭРД	4	$13,3 \pm 6,2$	7	$36,8 \pm 11,1$
Региональная эпилептиформная активность, не относящаяся к морфологии ДЭРД	5	$16,7 \pm 6,8$	2	$10,5 \pm 7,0$
Билатерально-синхронная эпилептиформная активность	1	$3,3 \pm 3,3$	2	$10,5 \pm 7,0$
Диффузная и генерализованная эпилептиформная активность	3	$10,5 \pm 5,5$	1	$5,3 \pm 5,1$

Примечание. N – число наблюдений.

Отмечено преобладание регионального эпилептиформного паттерна над другими видами активности (билатеральной, диффузной и генерализованной) в обеих группах: в I группе в 2,3 раза ($30,0 \pm 12,8$ % и $69,2 \pm 12,8$ %), во второй – в 3 раза ($25,0 \pm 12,5$ % и $75,0 \pm 12,5$ %). Среди детей с алалией региональный эпилептиформный паттерн 2,8 раза чаще был представлен региональной эпилептиформной активностью морфологии ДЭРД ($13,3 \pm 6,2$ % и $36,8 \pm 11,1$ % соответственно).

Выводы. Таким образом, при проведении ВЭЭГМ выявлены тенденции к преобладанию частоты случаев регистрации эпилептиформной активности у детей без эпилепсии с алалией по сравнению с группой пациентов с РАС (63,2% и 43,3% соответственно). В обеих исследуемых группах чаще зарегистрированная активность имела региональный характер, однако указанные изменения у детей с алалией были представлены преимущественно комплексами ДЭРД, тогда как среди пациентов с РАС – региональной эпилептиформной активностью, не относящейся к морфологии ДЭРД. В полученных нами результатах обращает на себя внимание тенденция к преобладанию региональной эпилептиформной активности у детей без эпилепсии с алалией и РАС по сравнению с другими исследованиями [7, 9]. Это можно объяснить тем, что мы анализировали результаты ВЭЭГМ, причем подавляющему большинству исследуемых нами детей был проведен ночной ВЭЭГМ. Выявленные особенности биоэлектрической активности у детей без эпилепсии с РАС и алалией могут указывать на вклад различных этиологических факторов в формирование исследуемой патологии, что требует дальнейшего более развёрнутого и тщательного исследования, с применением длительного ВЭЭГМ включающем запись сна.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование никем не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Петров А.П. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Маруева Н.А. – 25% (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ширшов Ю.А. – 10% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Лазарева В.В. – 15% (сбор данных, утверждение окончательного текста статьи).

Баркан В.С. – 10% (сбор данных, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Заваденко Н.Н. Задержки нервно-психического развития. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. 5. 6-13.
2. Заваденко Н.Н., Немкова С.А. Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с заболеваниями нервной системы: научно-практическое руководство. Москва; МК, 2017. 360.
3. Симашкова Н.В., Ключник Т.П., Коваль-Зайцев А.А., Якупова Л.П. Клинико-биологические подходы к диагностике детского аутизма и детской шизофрении. Аутизм и нарушения развития. 2016. 14 (4). 51-67. DOI: 10.17759/ autdd.2016140408/
4. Russ S. A., Larson K., Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. Pediatrics. 2012. 129 (2). 256-264. DOI: 10.1542/peds.2010-1371.
5. Белоусова Е.Д. Заваденко Н.Н. Эпилепсия и расстройства аутистического спектра у детей. Журнал неврологии и психиатрии 2018. 5(2). 80-85. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185280>.
6. Chez G., Chang M., Krasne V., Coughlan C., Kominsky M., Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. Epilepsy Behav. 2006. 8(1). 267-271. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.11.001.
7. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Холин А.А. Эпилепсия и аутизм. Аутизм и нарушения развития. 2012. 2 (37). 1-17.
8. Trauner DA. Behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism. Epilepsy Behav. 2015. 47. 163-166. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.10.020.
9. Заваденко Н.Н. и др. Нарушения развития речи у детей и эпилептиформная активность на ЭЭГ. Журнал неврологии и психиатрии. 2014. 4 (2). 11-17.
10. Ghacibeh G.A., Fields C. Interictal epileptiform activity and autism. Epilepsy Behav. 2015. 47. 158-162. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.02.025

11. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. Москва; МЕДпресс-информ. 2007. 188-191.

References:

1. Zavadenko N.N. Delays in early neuropsychic development: Approaches to diagnosis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2015. 5. 6-13. in Russian.
2. Zavadenko N.N., Nemkova S.A. Developmental disorders and cognitive dysfunctions in children with nervous system diseases: a scientific and practical guide. Moscow; MK. 2017. 360. in Russian.
3. Simashkova N.V., Klyushnik T.P., Koval'-Zajtsev A.A., Yakupova L.P. Autizm i narusheniya razvitiya. Multidisciplinary clinical and psychological aspects of diagnosis. Autizm i narusheniya razvitiya. 2016. 14 (4). 51-67. in Russian. DOI: 10.17759/ autdd.2016140408/
4. Russ S.A., Larson K., Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. Pediatrics. 2012. 129 (2). 256-264. DOI: 10.1542/peds.2010-1371.
5. Belousova E.D. Zavadenko N.N. Epilepsy and autism spectrum disorders in children. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2018. 5(2). 80-85. in Russian. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185280>.
6. Chez G, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. Epilepsy Behav. 2006. 8(1). 267-271. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.11.001.
7. Voronkova K.V., Py'laeva O.A., Xolin A.A. Epilepsy and autism. Autizm i narusheniya razvitiya. 2012. 2 (37). 1-17. in Russian.
8. Trauner DA. Behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism. Epilepsy Behav. 2015. 47. 163-166. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.10.020.
9. Zavadenko N.N. i dr. Developmental dysphasia and epileptiform EEG activity in children. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2014. 4(2). 11-17. in Russian.
10. Ghacibeh GA, Fields C. Interictal epileptiform activity and autism. Epilepsy Behav. 2015. 47. 158-162. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.02.025
11. Zenkov L.R. Non-paroxysmal epileptic disorders. Moscow; MEDpress-inform. 2007. 188-191 (in Russ).

Хутаева К.А., Демидов А.А.

ОЦЕНКА УРОВНЯ БЕЛКА P53 У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, ПРИ ВЫПИСКЕ ИЗ СТАЦИОНАРА*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121***Цель исследования.** Изучить и оценить уровень белка P53 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, при выписке в сравнительном аспекте с пожилыми без вирусной пневмонии.**Материалы и методы.** В исследование было включено две группы пациентов – основная группа (n=49) и группа сравнения (n=20). В основную группу вошли пациенты с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован», госпитализированных в инфекционный госпиталь, в группу сравнения вошли лица пожилого возраста без вирусной пневмонии. Уровень белка P53 определяли с помощью метода иммуноферментного анализа в сыворотке крови. Уровень белка P53 анализировался в зависимости от степени дыхательной недостаточности (ДН), степени поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) и количества коморбидных заболеваний.**Результаты.** Согласно результатам проведенного анализа, у пациентов основной группы было выявлено статистически значимое снижение уровня белка p53 ($p < 0,001$). Уровень белка p53 при поступлении составил 89,4 [79,1 – 118,5] пг/мл против 26,6 [22,4 – 35,6] пг/мл при выписке. Анализ уровня белка p53 в зависимости от степени дыхательной ДН и количества коморбидных заболеваний показал наличие статистически значимых различий ($p = 0,002$, $p = 0,036$). У 42,9% (21 чел.) значение уровня белка p53 пациентов основной группы при выписке совпадало с интерквартильными размахами группы сравнения, а у 57,1% (28 чел.) пациентов основной группы значение уровня белка p53 было выше. Значение уровня белка p53 в основной группе при выписке выше, чем в группе сравнения наблюдалось среди пациентов с ДН 0 у 47,1%, с ДН I у 55,6% и у 100% с ДН II. Среди пациентов с КТ0 у 33,3%, с КТ1 у 48% и у 71,4% с КТ2. Среди пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями у 50 % и у 81,8% пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями.**Заключение.** У 57,1% пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 при выписке из стационара уровень белка p53 не достиг значения лиц пожилого возраста без вирусной пневмонии. Уровень белка p53 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 при выписке выше, чем у пожилых лиц без вирусной пневмонии регистрировался у пациентов с ДН II (у 100%), КТ2 (71,4%) и у пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями (у 81,8%). Статистически значимые различия у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 при выписке из стационара, были выявлены при анализе уровня белка p53 в зависимости от степени ДН и количества коморбидных заболеваний.**Ключевые слова:** белок P53, апоптоз, SARS-COV-2, пожилой возраст

Khutaeva K.A., Demidov A.A.

ASSESSMENT OF P53 PROTEIN LEVEL IN ELDERLY PATIENTS WITH VIRAL PNEUMONIA CAUSED BY SARS-COV-2 UPON DISCHARGE FROM THE HOSPITAL*Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, Russia, 414000***The aim of the research.** To study and evaluate the level of P53 protein in elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-COV-2 at discharge in a comparative aspect with elderly without viral pneumonia.**Materials and methods.** Two groups of patients were included in the study – the main group (n=49) and the comparison group (n=20). The main group included patients diagnosed with "COVID-19, virus identified" hospitalized in an infectious hospital, the comparison group included elderly people without viral pneumonia. The level of P53 protein was determined using the method of immuno-enzyme analysis in blood serum. The level of P53 protein was analyzed depending on the degree of respiratory failure (DN), the degree of lung damage according to computed tomography (CT) and the amount of comorbid pathology.

Results. According to the results of the analysis, a statistically significant decrease in the level of protein p53 ($p < 0,001$) was revealed in the patients of the main group. The level of p53 protein at admission was 89,4 [79,1 – 118,5] pg/ml versus 26,6 [22,4 – 35,6] pg/ml at discharge. Analysis of the p53 protein level depending on the degree of respiratory DN and the number of comorbid diseases showed the presence of statistically significant differences ($p = 0,002$, $p = 0,036$). In 42,9% (21 people), the value of the p53 protein level in patients of the main group coincided with the interquartile ranges of the comparison group, and in 57,1% (28 people) of the main group of patients, the value of the p53 protein level was higher. The value of the p53 protein level in the main group at discharge was higher than in the comparison group among patients with DN 0 in 47,1%, with DN I in 55,6% and in 100% with DN II. Among patients with CT0 in 33,3%, with CT1 in 48% and in 71,4% with CT2. Among patients with two or less comorbid diseases, 50% and 81,8% of patients with three or more comorbid diseases.

Conclusions. In 57,1% of elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-COV-2, upon discharge from the hospital, the level of p53 protein did not reach the values of elderly people without viral pneumonia. The level of p53 protein in elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-COV-2 at discharge is higher than in elderly patients without viral pneumonia was recorded in patients with DN II (in 100%), CT2 (71.4%) and in patients with three and more comorbid diseases (in 81,8%). Statistically significant differences in elderly patients with viral pneumonia caused by SARS-COV-2 upon discharge from the hospital were revealed by analyzing the level of p53 protein depending on the degree of DN and the amount of comorbid pathology.

Keywords: P53 protein, apoptosis, SARS-COV-2, elderly age

С самого начала эпидемии COVID-19 лица старших возрастных групп были отнесены к группе высокого риска тяжелого течения и летального исхода по данным проведенных отечественных и зарубежных исследований [1-3]. Уязвимость данной категории пациентов обусловлена целым рядом факторов, среди которых наличие большого количества коморбидной патологии и сниженная функция иммунной системы [4, 5]. Среди пациентов пожилого возраста регистрировался не только самый высокий процент тяжелого течения и летального исхода при COVID-19, но и самый высокий процент пациентов, нуждающихся в госпитализации в стационар, что, в свою очередь, значительно увеличило нагрузку на систему здравоохранения [6].

При этом за годы активного изучения проблемы COVID-19, стал очевидным факт, что при выписке из стационара различные лабораторные показатели с разными темпами возвращаются к значению физиологической нормы. Данный факт может найти отражение в объемах необходимых реабилитационных мероприятий и влиять на темпы полного восстановления здоровья и качества жизни пациентов [7-9].

Одним из процессов, занимающих ведущее значение в патогенезе развития и течения COVID-19, является апоптоз – сложный регулируемый процесс программируемой клеточной гибели [10, 11]. К регуляторам процесса апоптоза, отражающим его выраженность, относится белок p53. Это фосфопротеин, состоящий из 393 аминокислот и кодирующийся геном TP53. Данный белок играет решающую роль в регуляции внутреннего пути апоптоза [12]. Синтез его происходит в ответ на различные повреждающие воздействия (оксидантный стресс, эксайтотоксичность, повреждение ДНК).

Белку p53 приписывают несколько биологических функций, одной из которых является способность индуцировать «апоптотическое самоубийство» клеток [13]. В современной литературе большая часть исследований посвящена изучению роли p53 как опухолевого супрессора, также активно изучается его роль как активного звена апоптоза при различных заболеваниях [14, 15].

Результаты исследований p53 в аспекте пациентов с COVID-19 свидетельствуют о вовлеченности белка p53 и его гена в патогенез заболевания. Стоит отметить, что основная часть исследований принадлежит зарубежным авторам. Так, Su M. с соавт. установлено, что активация p53 через ряд механизмов создает благоприятную среду для репликации вируса [16]. В исследовании Xiong Y. с соавт. сообщается, что вызванная SARS-CoV-2 активация апоптоза и сигнального пути p53 в лимфоцитах может быть причиной лимфопении [17]. Lodhi N. с соавт. доказали участие полиморфизма гена p53 в иммунном ответе хозяина против вируса как потенциального предиктора исхода у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [18].

Целью исследования было оценить уровень белка р53 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, при выписке в сравнительном аспекте с пожилыми лицами без вирусной пневмонии.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты (n=49) с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован», госпитализированные в инфекционный госпиталь в период декабрь 2021 г. – март 2022 г. в качестве основной группы. Во вторую группу сравнения (n=20), были включены лица пожилого возраста без вирусной пневмонии. Критериями для включения в исследование служили пожилой возраст (60-74 года, согласно классификации возрастов, принятой ВОЗ), отсутствие в анамнезе онкопатологии, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета (СД) 1 типа и табакокурения.

Анализировалось наличие коморбидной патологии и ее нозологические, влияющие на стратификацию риска степени тяжести и исхода заболевания у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2. К таким заболеваниям, с учетом данных отечественной и зарубежной литературы, были отнесены СД 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ожирение, гепатит/цирроз печени и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) [19-21]. Пациенты в зависимости от количества коморбидных заболеваний были разделены на две подгруппы: с двумя и менее коморбидными заболеваниями и с тремя и более.

Группа сравнения была сопоставима с основной группой по возрасту, полу и количеству коморбидных заболеваний (табл. 1).

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика обследуемых пациентов основной группы и сравнения

Показатель	Основная группа, n=49	Группа сравнения, n=20	p
Пол:			
женский, n (%)	33 (67,3)	13 (65,0)	0,758
мужской, n (%)	16 (32,7)	7 (35,0)	
Возраст, лет	63 [61 – 65]	62 [61 – 64]	0,368
Коморбидные заболевания:			
СД 2 типа, n (%)	14 (28,6)	8 (40,0)	0,355
ХБП, n (%)	2 (4,1)	1 (5,0)	1
АГ, n (%)	18 (36,7)	10 (50,0)	0,309
ИБС, n (%)	20 (40,8)	7 (35,0)	0,653
ХСН, n (%)	12 (24,5)	4 (20,0)	0,688
Ожирение, n (%)	20 (40,8)	10 (50,0)	0,485
Гепатит/цирроз, n (%)	4 (8,2)	1 (5,0)	1
ЦВБ, n (%)	12 (24,5)	5 (25,0)	0,964
Количество коморбидных заболеваний:			
с двумя и менее коморбидными заболеваниями, n (%)	38 (77,6)	12 (60,0)	0,139
с тремя и более коморбидными заболеваниями, n (%)	11 (22,4)	8 (40,0)	

В основной группе было следующее процентное распределение пациентов в зависимости от степени дыхательной недостаточности (ДН) и от степени поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ): ДН0 у 32,7% (16 чел.), ДН I у 57,1% (28 чел.), ДН II у 10,2% (5 чел.) и КТ0 у 6,1% (3 чел), КТ1 у 51,0% (5 чел.), КТ2 у 42,9% (21 чел.).

Пациенты за время госпитализации получали стандартное лечение согласно документу «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета (08.12.2021 г.) и было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. До включения в исследование все обследованные лица дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и анализ полученных данных.

Уровень биомаркера апоптоза – белка P53 определялся с помощью метода иммуноферментного анализа в сыворотке крови по методике, рекомендованной производителями тест-систем фирмы «BlueGene Biotech», Китай.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Пороговое значение p-value было принято за $\leq 0,05$.

Результаты. Первым этапом нашего исследования было определение уровня белка p53 при выписке из стационара и анализ его уровня в зависимости от ДН, степени поражения легких по данным КТ и количества коморбидных заболеваний. Так, уровень белка p53 у пациентов основной группы при выписке составил 26,6 [22,4–35,6] пг/мл. Как видно из данных, представленных в таблице 2, анализ уровня белка p53 в зависимости от степени ДН показал наличие статистически значимых различий ($p=0,002$). Апостериорное сравнение показало наличие статистически значимых различий между пациентами с ДН II и ДН I ($p=0,001$), а также между пациентами с ДН II и ДН 0 ($p=0,007$).

Таблица 2.

Уровень белка p53 (пг/мл) в зависимости от степени ДН в основной группе

Степень ДН	n	Me	Q1–Q3	p
ДН 0	16	24,7	20,9–29,7	0,002* ДН II–ДН 0=0,001** ДН I–ДН I =0,007**
ДН I	28	25,1	23,1–34,3	
ДН II	5	54,2	49,5–59,1	

Примечание: * – различия статистически значимы, ** – различия статистически значимы по данным апостериорного сравнения

При анализе уровня белка p53 в зависимости от степени изменений на КТ в основной группе не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,540$) (табл. 3).

Таблица 3.

Уровень белка p53 (пг/мл) в зависимости от степени изменений на КТ в основной группе

Степень изменений на КТ	n	Me	Q1– Q3	p
КТ ₀	3	24,7	23,2–28,6	0,54
КТ ₁	25	24,6	22,5–34,4	
КТ ₂	21	32,1	22,3–41,1	

При проведении статистического сравнения уровня белка p53 в зависимости от количества коморбидных заболеваний были выявлены статистически значимые различия ($p=0,036$). У пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями уровень белка p53 составил 35,6 [29,0–44,4] пг/мл, что

было статистически значимо выше, чем у пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями, где уровень белка p53 составил 24,8 [22,3–33,1] пг/мл.

На втором этапе исследования был определен уровень белка p53 у пациентов основной группы в динамике и сопоставлен со значения интерквартильных размахов значения уровня белка p53 в группе сравнения в зависимости от количества коморбидной патологии, степени ДН, и степени поражения легких по данным КТ.

Согласно результатам проведенного анализа, у пациентов основной группы было выявлено статистически значимое снижение уровня белка p53 ($p < 0,001$). Уровень белка p53 при поступлении составил 89,4 [79,1–118,5] пг/мл против 26,6 [22,4–35,6] пг/мл при выписке (рис. 1).

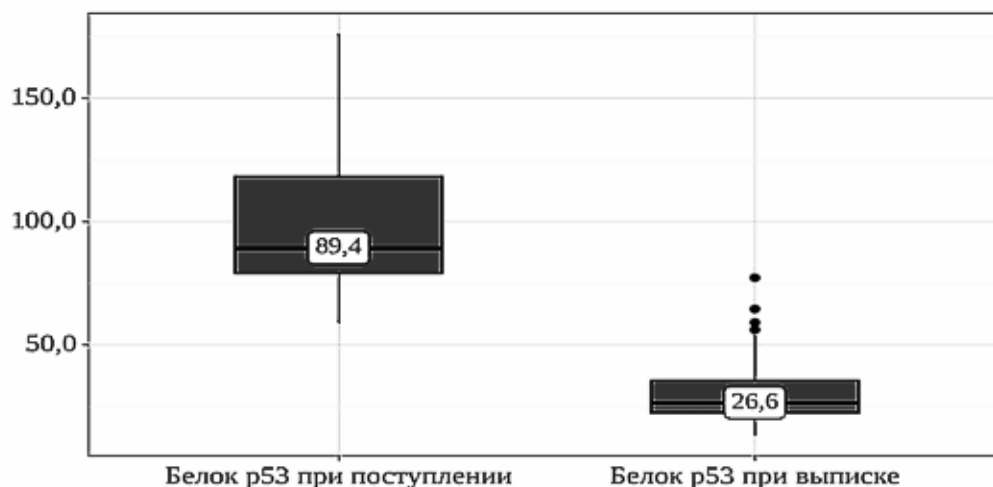


Рис. 1 – Уровни белка p53 (пг/мл) у пациентов основной группы при поступлении и при выписке

Снижение уровня белка p53 у пациентов основной группы при выписке было зарегистрировано у 100% пациентов. При этом у 42,9% (21 чел.) значение уровня белка p53 пациентов основной группы при выписке совпадало с интерквартильными размахами группы сравнения, а у 57,1% (28 чел.) пациентов основной группы значение уровня белка p53 было выше. Распределение пациентов с уровнем белка p53 при выписке ($n=28$) выше значений интерквартильных размахов группы сравнения в зависимости от степени ДН, поражения легких по данным КТ и количества коморбидных заболеваний представлено в таблице 4.

Таблица 4.

Распределение пациентов с уровнем белка p53 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения в зависимости от степени ДН, поражения легких по данным КТ и количества коморбидных заболеваний

Показатель		Процент пациентов с уровнем белка p53 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения, $n=28$	Процент пациентов с уровнем белка p53 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения с учетом всех пациентов с изучаемым показателем в основной группе, $n=49$
Степень ДН	ДН 0	28,6	47,1
	ДН I	53,6	55,6
	ДН II	17,9	100
степень поражения легких по данным КТ	КТ ₀	7,1	33,3
	КТ ₁	42,9	48
	КТ ₂	53,6	71,4

Количество коморбидных заболеваний	С двумя и менее коморбидными заболеваниями	67,9	50
	С тремя и более коморбидными заболеваниями	32,1	81,8

Анализ процента пациентов с уровнем белка р53 при выписке выше значений интерквартильных размахов группы сравнения с учетом всех пациентов с изучаемым показателем в основной группе (n=49) показал, что значение уровня белка р53 в основной группе при выписке выше, чем в группе сравнения наблюдалось среди пациентов с ДН 0 у 47,1%, с ДН I у 55, 6% и у 100% с ДН II. Среди пациентов с КТ0 у 33,3%, с КТ1 у 48,0% и у 71,4% с КТ2. Среди пациентов с двумя и менее коморбидными заболеваниями у 50,0% и у 81,8% пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями.

Обсуждение. Считается, что в здоровых клетках содержание и активность р53 должны быть низкими, поскольку чрезмерная активация р53 способствует преждевременному старению или развитию хронических заболеваний. Старение организма является одной из причин повышения экспрессии р53 и ассоциируется с развитием различных патологических состояний и заболеваний [22-24].

Результатами многочисленных исследований доказано, что у пациентов с АГ, инфарктом миокарда, и целым рядом других заболеваний наблюдается гиперэкспрессия белка р53 [25-27]. Гиперэкспрессия белка р53 установлена и у пациентов с коморбидной патологией по сравнению с пациентами с монозаболеванием [28-30]. Это соотносится и с результатами нашего исследования. Среди пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, уровень белка р53 был статистически значимо выше у пациентов с большим количеством коморбидных заболеваний. Также проведенный нами анализ показал, что среди пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, статистически значимые различия уровня белка р53 были выявлены в зависимости от степени ДН. У пациентов с самой тяжелой степенью изменений на КТ, в нашей выборке это пациенты с КТ2 был выше, чем у пациентов с КТ1 и КТ0, но различия не были статистически значимы. В доступной литературе не представлено исследований по изучению уровня белка р53 в зависимости от степени ДН и степени изменений на КТ.

При этом в экспериментальном исследовании Akhter M.S. с соавт. было доказано, что р53 может опосредовать или даже инициировать развернутый белковый ответ – опосредованные реакции, направленные на поддержание гомеостаза легких, а также, по данным Barabutis N., этот белок участвует в защитных эффектах ингибиторов белка теплового шока 90 в микроциркуляторном русле легких [31, 32]. В другом исследовании Barabutis N. после анализа полученных им данных предположил, что белок р53 способствует восстановлению воспаленных легких, что в свою очередь можно использовать для восстановления дыхательных функций у госпитализированных пациентов с острым респираторным дистресс-синдроме у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 [33].

В рамках нашего исследования были выявлено статистически значимое снижение уровня белка р53 у лиц пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 при выписке. Снижение уровня белка р53 в динамике наблюдал в своем исследовании Dincer Y. с соавт., только у пациентов с острым инфарктом миокарда. Также Dincer Y. с соавт. было выявлено, что уровень р53 в сыворотке крови был выше у пациентов с острым инфарктом миокарда при поступлении по сравнению с контрольной группой [34]. Несмотря на то, что в нашем исследовании снижение уровня белка р53 среди пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, наблюдалось у 100% пациентов более, чем у половины пациентов – 57,1% уровень белка р53 остался выше, чем у пожилых лиц без вирусной пневмонии.

Заключение. У 57,1% пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2, при выписке из стационара уровень белка р53 не достиг значения лиц пожилого возраста без вирусной пневмонии. Уровень белка р53 у пациентов пожилого возраста с вирусной пневмонией, вызванной

SARS-COV-2 при выписке выше, чем у пожилых лиц без вирусной пневмонии регистрировался у пациентов с ДН II (у 100%), КТ2 (71,4%) и у пациентов с тремя и более коморбидными заболеваниями (у 81,8%).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Хутаева К.А. – 70% (сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Демидов А.А. – 30% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Даутова Т. А. Социальные последствия пандемии Ковид-19 (по материалам Республики Башкортостан). Экономика и управление: научно-практический журнал. 2022. 4. 120-126. DOI: 10.34773/EU.2022.4.22.
2. Калашников Е.С., Сердюков А.Г., Полунина Е.А. Факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 на основе анализа данных инфекционного госпиталя. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023. 2. 605-624. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-2-605-624.
3. Najjar-Debbiny R., Gronich N., Weber G. et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. Clin Infect Dis. 2023. 76(3). e342-e349. DOI: 10.1093/cid/ciac443.
4. Дворецкий Л.И., Комарова И.С., Мухина Н.В., Черкасова Н.А., Дятлов Н.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных пожилого и старческого возраста. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022. 17(3). 335-341. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17082.
5. Alves V.P., Casemiro F.G., Araujo B.G. et al. Factors Associated with Mortality among Elderly People in the COVID-19 Pandemic (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2021. 18(15). 8008. DOI: 10.3390/ijerph18158008.
6. Ren J., Pang W., Luo Y. et al. Impact of Allergic Rhinitis and Asthma on COVID-19 Infection, Hospitalization, and Mortality. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022. 10(1). 124-133. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.049.
7. Blanco J.R., Cobos-Ceballos M.J., Navarro F. et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. Clin Microbiol Infect. 2021. 27(6). 892-896. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.02.019.
8. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор Кубанский научный медицинский вестник. 2021. 28(6). 90-116. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116.
9. Frontera J.A., Boutajangout A., Masurkar A.V. et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. Alzheimers Dement. 2022. 18(5). 899-910. DOI: 10.1002/alz.12556.
10. Li F., Li J., Wang P.H. et al. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2021. 1867(12). 166260. DOI: 10.1016/j.bbdis.2021.166260.
11. André S., Picard M., Cezar R. et al. T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease. Cell Death Differ. 2022. 29(8). 1486-1499. DOI: 10.1038/s41418-022-00936-x.
12. Wang X., Liu Y., Li K., Hao Z. Roles of p53-Mediated Host-Virus Interaction in Coronavirus Infection. Int J Mol Sci. 2023. 24(7). 6371. DOI: 10.3390/ijms24076371.
13. Gottlieb T.M., Oren M. P53 and apoptosis. Semin Cancer Biol. 1998. 8(5). 359-68. DOI: 10.1006/scbi.1998.0098.

14. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. Индуктор апоптоза - белок P53 и инсулинорезистентность при метаболическом синдроме Кубанский научный медицинский вестник. 2012. 2(131). 186-190.
15. Чуканова А.С., Гулиева М.Ш., Чуканова Е.И., Багманян С.Д. Применение сывороточных биомаркеров повреждения, апоптоза и нейротрофичности в оценке прогноза ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2022. 122(8 2). 48-53. DOI: 17116/jnevro202212208248.
16. Su M., Shi D., Xing X. et al. Coronavirus Porcine Epidemic Diarrhea Virus Nucleocapsid Protein Interacts with p53 To Induce Cell Cycle Arrest in S-Phase and Promotes Viral Replication. J Virol. 2021. 95(16). e0018721. DOI: 10.1128/JVI.00187-21.
17. Xiong Y., Liu Y., Cao L. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect. 2020. 9(1). 761-770. DOI: 10.1080/22221751.2020.1747363.
18. Lodhi N., Singh R., Rajput S.P., Saquib Q. SARS-CoV-2: Understanding the Transcriptional Regulation of ACE2 and TMPRSS2 and the Role of Single Nucleotide Polymorphism (SNP) at Codon 72 of p53 in the Innate Immune Response against Virus Infection. Int J Mol Sci. 2021. 22(16). 8660. DOI: 10.3390/ijms22168660.
19. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и соавт. Исходы у больных с тяжелым течением COVID19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. Клиническая фармакология и терапия. 2020. 29(3). 25-36. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
20. Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. J Infect. 2020. 81(2). e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
21. Djaharuddin I., Munawwarah S., Nurulita A. et al. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. Gac Sanit. 2021. 35(2). S530-S532. DOI: 10.1016/j.gaceta.2021.10.085.
22. Rufini A., Tucci P., Celardo I., Melino G. Senescence and aging: the critical roles of p53. Oncogene. 2013. 32(43). 5129-43. DOI: 10.1038/onc.2012.640.
23. Pawge G., Khatik G.L. P53 regulated senescence mechanism and role of its modulators in age-related disorders. Biochem Pharmacol. 2021. 190. 114651. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114651.
24. Papazoglu C., Mills A.A. P53: at the crossroad between cancer and ageing. J Pathol. 2007. 211(2). 124-33. DOI: 10.1002/path.2086.
25. Никоношина Н.А., Долгих О.В., Зайцева Н.В. Особенности иммунного статуса, ассоциированные с формированием артериальной гипертензии у работников предприятия нефтедобычи. Российский иммунологический журнал. 2022. 25 (1). 99-104. DOI: 10.46235/1028-7221-381-FOI.
26. Gao L., Wang L.Y., Liu Z.Q. et al. TNAP inhibition attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction through deactivating TGF- β 1/Smads and activating P53 signaling pathways. Cell Death Dis. 2020. 11(1). 44. DOI: 10.1038/s41419-020-2243-4.
27. Toupchian O., Abdollahi S., Salehi-Abargouei A. et al. The effects of resveratrol supplementation on PPAR α , p16, p53, p21 gene expressions, and sCD163/sTWEAK ratio in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind controlled randomized trial. Phytother Res. 2021. 35(6). 3205-3213. DOI: 10.1002/ptr.7031.
28. Челакова Ю.А., Долгих О.В. Особенности иммунного статуса рабочих нефтехимического производства с патологией сердечно-сосудистой системы. Здоровье населения и среда обитания. 2020. 5(326). С. 47-51. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-326-5-47-51.
29. Lu L., Ma J., Sun M. et al. Melatonin Ameliorates MI-Induced Cardiac Remodeling and Apoptosis through a JNK/p53-Dependent Mechanism in Diabetes Mellitus. Oxid Med Cell Longev. 2020. 2020. 1535201. DOI: 10.1155/2020/1535201
30. Men H., Cai H., Cheng Q. et al. The regulatory roles of p53 in cardiovascular health and disease. Cell Mol Life Sci. 2021. 78(5). 2001-2018. DOI: 10.1007/s00018-020-03694-6.
31. Akhter M.S., Uddin M.A., Barabutis N. Unfolded protein response regulates P53 expression in the pulmonary endothelium. J Biochem Mol Toxicol. 2019. 33(10). e22380. DOI: 10.1002/jbt.22380.
32. Barabutis N. Heat shock protein 90 inhibition in the inflamed lungs. Cell Stress Chaperones. 2020. 25(2).

195-197. DOI: 10.1007/s12192-020-01069-1.

33. Barabutis N. P53 in acute respiratory distress syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2020. 77(22). 4725-4727. DOI: 10.1007/s00018-020-03629-1
34. Dincer Y., Himmetoglu S., Bozcali E., Vural V.A., Akcay T. Circulating p53 and cytochrome c levels in acute myocardial infarction patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2010. 29(1). 41-5. DOI: 10.1007/s11239-009-0328-0.

References:

1. Dautova T.A. Social consequences of the COVID-19 pandemic (based on the materials of the republic of bashkortostan). *Economics and Management: Scientific and Practical Journal.* 2022. 4. 120-126. DOI: 10.34773/EU.2022.4.22. in Russian.
2. Kalashnikov E.S., Serdyukov A.G., Polunina E.A. Risk factors for an unfavorable outcome in patients with COVID-19 based on the analysis of infectious diseases hospital data. *Current problems of health care and medical statistics.* 2023. 2. 605-624. DOI 10.24412/2312-2935-2023-2-605-624. in Russian.
3. Najjar-Debbiny R., Gronich N., Weber G. et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis.* 2023. 76(3). e342-e349. DOI: 10.1093/cid/ciac443.
4. Dvoretzky L.I., Komarova I.S., Mukhina N.V., Cherkasova N.A., Dyatlov N.V. New coronoviral infection (COVID-19) in patients of the elderly and senile age. *Medical News of North Caucasus.* 2022. 17(3). 335-341. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17082. in Russian.
5. Alves V.P., Casemiro F.G., Araujo B.G. et al. Factors Associated with Mortality among Elderly People in the COVID-19 Pandemic (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021. 18(15). 8008. DOI: 10.3390/ijerph18158008.
6. Ren J., Pang W., Luo Y. et al. Impact of Allergic Rhinitis and Asthma on COVID-19 Infection, Hospitalization, and Mortality. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022. 10(1). 124-133. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.10.049.
7. Blanco J.R., Cobos-Ceballos M.J., Navarro F. et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect.* 2021. 27(6). 892-896. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.02.019.
8. Kanorskii S.G. Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021. 28(6). 90-116. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116. in Russian.
9. Frontera J.A., Boutajangout A., Masurkar A.V. et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement.* 2022. 18(5). 899-910. DOI: 10.1002/alz.12556.
10. Li F., Li J., Wang P.H. et al. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021. 1867(12). 166260. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166260.
11. André S., Picard M., Cezar R. et al. T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease. *Cell Death Differ.* 2022. 29(8). 1486-1499. DOI: 10.1038/s41418-022-00936-x.
12. Wang X., Liu Y., Li K., Hao Z. Roles of p53-Mediated Host-Virus Interaction in Coronavirus Infection. *Int J Mol Sci.* 2023. 24(7). 6371. DOI: 10.3390/ijms24076371.
13. Gottlieb T.M., Oren M. P53 and apoptosis. *Semin Cancer Biol.* 1998. 8(5). 359-68. DOI: 10.1006/scbi.1998.0098.
14. Chernysheva E.N., Panova T.N. Apoptic- inductor - protein p53 and insulin resistance in metabolic syndrome. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2012. 2(131). 186-190.
15. Chukanova A.S., Gulieva M.Sh., Chukanova E.I., Bagmanyas S.D. A panel of serum biomarkers, including damage, apoptosis and neurotrophic markers, for the assessment of prognosis of the course of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Special issues.* 2022. 122(8 2). 48 53. DOI: 10.17116/jnevro202212208248. in Russian.

16. Su M., Shi D., Xing X. et al. Coronavirus Porcine Epidemic Diarrhea Virus Nucleocapsid Protein Interacts with p53 To Induce Cell Cycle Arrest in S-Phase and Promotes Viral Replication. *J Virol*. 2021. 95(16). e0018721. DOI: 10.1128/JVI.00187-21.
17. Xiong Y., Liu Y., Cao L. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020. 9(1). 761-770. DOI: 10.1080/22221751.2020.1747363.
18. Lodhi N., Singh R., Rajput S.P., Saquib Q. SARS-CoV-2: Understanding the Transcriptional Regulation of ACE2 and TMPRSS2 and the Role of Single Nucleotide Polymorphism (SNP) at Codon 72 of p53 in the Innate Immune Response against Virus Infection. *Int J Mol Sci*. 2021. 22(16). 8660. DOI: 10.3390/ijms22168660.
19. Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V. et al. Outcomes in patients with severe COVID19 hospitalized for respiratory support in intensive care units. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020. 29(3). 25-36. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36. in Russian.
20. Zheng Z., Peng F., Xu B. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020. 81(2). e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
21. Djaharuddin I., Munawwarah S., Nurulita A. et al. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gac Sanit*. 2021. 35(2). S530-S532. DOI: 10.1016/j.gaceta.2021.10.085.
22. Rufini A., Tucci P., Celardo I., Melino G. Senescence and aging: the critical roles of p53. *Oncogene*. 2013. 32(43). 5129-43. DOI: 10.1038/onc.2012.640.
23. Pawge G., Khatik G.L. P53 regulated senescence mechanism and role of its modulators in age-related disorders. *Biochem Pharmacol*. 2021. 190. 114651. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114651.
24. Papazoglu C., Mills A.A. P53: at the crossroad between cancer and ageing. *J Pathol*. 2007. 211(2). 124-33. DOI: 10.1002/path.2086.
25. Nikonoshina N.A., Dolgikh O.V., Zaitseva N.V. Features of immunity associated with emerging arterial hypertension in workers employed at oil-producing enterprise. *Russian Journal of Immunology*. 2022. 25(1). 99-104. DOI: 10.46235/1028-7221-381-FOI. in Russian.
26. Gao L., Wang L.Y., Liu Z.Q. et al. TNAP inhibition attenuates cardiac fibrosis induced by myocardial infarction through deactivating TGF- β 1/Smads and activating P53 signaling pathways. *Cell Death Dis*. 2020. 11(1). 44. DOI: 10.1038/s41419-020-2243-4.
27. Toupchian O., Abdollahi S., Salehi-Abargouei A. et al. The effects of resveratrol supplementation on PPAR α , p16, p53, p21 gene expressions, and sCD163/sTWEAK ratio in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind controlled randomized trial. *Phytother Res*. 2021. 35(6). 3205-3213. DOI: 10.1002/ptr.7031.
28. Chelakova YU.A., Dolgikh O.V. Peculiarities of the immune status of petrochemical workers with cardiovascular diseases. *Public health and habitat*. 2020. 5(326). C. 47-51. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-326-5-47-51. in Russian.
29. Lu L., Ma J., Sun M. et al. Melatonin Ameliorates MI-Induced Cardiac Remodeling and Apoptosis through a JNK/p53-Dependent Mechanism in Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020. 2020. 1535201. DOI: 10.1155/2020/1535201.
30. Men H., Cai H., Cheng Q. et al. The regulatory roles of p53 in cardiovascular health and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2021. 78(5). 2001-2018. DOI: 10.1007/s00018-020-03694-6.
31. Akhter M.S., Uddin M.A., Barabutis N. Unfolded protein response regulates P53 expression in the pulmonary endothelium. *J Biochem Mol Toxicol*. 2019. 33(10). e22380. DOI: 10.1002/jbt.22380.
32. Barabutis N. Heat shock protein 90 inhibition in the inflamed lungs. *Cell Stress Chaperones*. 2020. 25(2). 195-197. DOI: 10.1007/s12192-020-01069-1.
33. Barabutis N. P53 in acute respiratory distress syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2020. 77(22). 4725-4727. DOI: 10.1007/s00018-020-03629-1
34. Dincer Y., Himmetoglu S., Bozcali E., Vural V.A., Akcay T. Circulating p53 and cytochrome c levels in acute myocardial infarction patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2010. 29(1). 41-5. DOI: 10.1007/s11239-009-0328-0.

Богомолова И.К., Шильникова Т.Н.**СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39 «а»

Резюме. Лидирующие позиции в структуре инвалидности детского возраста занимает детский церебральный паралич (ДЦП) – сложное и многогранное заболевание нервной системы, затрагивающее различные сферы жизни пациентов. В публикации рассмотрены современные представления о детском церебральном параличе. Описаны вопросы эпидемиологии, приведены примеры национальных баз данных больных ДЦП. Охарактеризованы причины, патофизиологические механизмы развития ДЦП. Проведены параллели между анамнестическими, генетическими факторами и клиническими формами ДЦП. Уделено внимание прогнозированию развития ДЦП в зависимости от концентрации различных метаболитов в организме. Большинство известных биологически активных веществ не обладает специфичностью и не используется в рутинной клинической практике для диагностики церебрального паралича. Критерии ранней диагностики ДЦП представлены в публикации с точки зрения возраста, оценки движений, функциональной активности. Освещена проблема своевременной постановки диагноза, формулировки в зависимости от этиологии. Обсуждены различные классификации с учетом топографии, тяжести моторных расстройств. В статье приведены основные клинические особенности заболевания и международные подходы к лечебно-реабилитационным мероприятиям на основе обзора источников научной литературы.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, этиология, нейрогенетика, метаболические маркеры, ранняя диагностика, дети.

Bogomolova I.K., Shil'nikova T.N.**MODERN CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CEREBRAL PALSY**

Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita Russia, 672000

The leading position in the structure of childhood disability is occupied by cerebral palsy (CP) – a complex and multifaceted disease of the nervous system, affecting various spheres of patients' life. The publication considers the modern understanding of cerebral palsy in children. Epidemiology issues are described, examples of national databases of cerebral palsy patients are given. The causes, pathophysiological mechanisms of cerebral palsy development are characterized. Parallels are drawn between anamnestic, genetic factors and clinical forms of cerebral palsy. Attention is paid to predicting the development of cerebral palsy depending on the concentration of various metabolites in the body. Most of the known biologically active substances lack specificity and are not used in routine clinical practice for the diagnosis of cerebral palsy. Criteria for early diagnosis of cerebral palsy are presented in the publication in terms of age, assessment of movements, and functional activity. The problem of timely diagnosis, formulation depending on etiology is highlighted. Different classifications taking into account topography, severity of motor disorders are discussed. The article presents the main clinical features of the disease and international approaches to treatment and rehabilitation measures based on the review of scientific literature sources.

Key words: cerebral palsy, etiology, neurogenetics, metabolic markers, early diagnosis, children

Детский церебральный паралич (ДЦП) – сборное понятие, объединяющее сходные двигательные симптомы и нарушения развития нервной системы у детей. Согласно современному международному определению, принятому в 2004 г., «церебральный паралич – гетерогенная группа стабильных нарушений моторного развития и контроля позы, приводящих к ограничению функциональной активности и двигательным расстройствам, связанных с повреждением развивающегося головного мозга у плода

или новорожденного ребенка. Двигательные дефекты часто сопровождаются нарушениями слуха, зрения, когнитивных и коммуникативных функций, эпилепсией и (или) нарушениями поведения» [1, 2]. ДЦП у детей – важная медико-социальная проблема во всем мире, так как является основной причиной инвалидности в структуре детской неврологической патологии. Имеются также семейные аспекты этого заболевания – для родителей информация о том, что у ребенка ДЦП, приводит к сильному эмоциональному потрясению, так называемой стадии отрицания, так как рушатся планы, надежды на светлое будущее. Воспитание ребенка-инвалида является сложной задачей, так как для длительной реабилитации мобилизуются физические, материальные, психологические и иные ресурсы семьи. Ограничение двигательной активности у пациента с ДЦП значительно снижает качество жизни.

Распространенность ДЦП среди всех живорожденных в среднем колеблется от 1,5 до 3 случаев на 1000. В некоторых странах данные показатели превышают 3 на 1000. Вариации отмечаются между странами с разным уровнем дохода и географической расположенностью. [3]. Распространенность зарегистрированных случаев ДЦП в Российской Федерации составляет 2,2-3,3 случая на 1000 живорожденных.

Популяционные регистры больных с ДЦП созданы во многих странах мира. Крупнейший регистр больных с ДЦП, включающий данные пациентов с ДЦП из многих европейских стран, создан в 1998 г. Эпиднадзором за церебральным параличом в Европе (The surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) [4, 5]. В Австралии национальная база данных – Australian Cerebral Palsy Registry (ACPR) ведется с 2007 года. [6] В Российской Федерации нет единого Национального регистра; в некоторых регионах существуют местные базы данных. К примеру, в Тюменской области в 2013 г. разработана региональная программа на основе Европейской программы наблюдения и лечения детей с ДЦП (Cerebral palsy Follow-up Program – CPUP) [7].

Детский церебральный паралич характеризуется гетерогенностью факторов риска, лежащих в основе развития заболевания. Неблагоприятные факторы, которые могут быть причиной формирования ДЦП, воздействуют на головной мозг плода или новорожденного в антенатальном, интранатальном и раннем неонатальном периодах. [5] Имеют значение также прекоцепционные факторы риска со стороны матери (состояние здоровья, характер питания матери и др.) до зачатия [5, 8].

Согласно Zageen Z. и соавт., признанными факторами риска, которые могут привести к ДЦП, являются внутриутробные инфекции, перинатальный инсульт, тромбофилия и асфиксия в родах. Основные наиболее важные патофизиологические механизмы включают сочетание инфекции, воспаления и гипоксии/ишемии, запускающие эксайтотоксичность, что приводит к повреждению развивающегося мозга. При наличии генетической предрасположенности данные факторы кратно повышают риск развития ДЦП. Процессы повреждения постоянно активны, предотвращают регенерацию, могут сохраняться длительно – от месяцев до нескольких лет. Предложен третичный механизм повреждения, включающий воспаление и эпигенетические изменения [9, 10]. Большое прогностическое значение имеет то, на каком сроке гестации воздействовали повреждающие факторы.

Существует прямая корреляция между риском развития ДЦП и сроком гестации, весом при рождении ребенка, оценкой по шкале Апгар, а также вероятность развития заболевания возрастает при многоплодной беременности. ДЦП выявляется у 1% недоношенных. Риск формирования ДЦП у детей, рожденных до 37-й недели беременности, возрастает в 5 раз, а у детей, рожденных до 28-й недели – почти в 50 раз.[11] У новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г заболеваемость составляет 5–15%. У новорожденных с массой тела при рождении менее 1000 г заболеваемость увеличивается до 25–50% [11].

Несмотря на то, что традиционно основными факторами риска развития церебрального паралича являются недоношенность и низкая масса тела при рождении, около половины детей с ДЦП родились в срок с нормальной массой тела и не имели отягощенного акушерского анамнеза, что обуславливает исследовательский интерес к изучению факторов риска, включая генетические, критериев ранней диагностики заболевания [3].

На современном этапе в связи со стремительным развитием нейрогенетики все больше внимания уделяется генетическим аспектам церебрального паралича. Различные аберрации при церебральном

параличе могут происходить на уровне гена, генома, эпигенетических механизмов [9, 10]. Растет перечень генов, ассоциированных с церебральным параличом, но при этом нет единого подхода к генетическому тестированию больных с ДЦП. До сих пор нет четкого понимания, каков генетический вклад в развитие церебрального паралича. May H.J. и соавторами в период с 2015 по 2020 г. проведено полноэкзомное секвенирование 150 человек (средний возраст – 25 лет 7 месяцев), не связанных родственными отношениями, с установленным диагнозом ДЦП, имеющих либо не имеющих факторов риска развития заболевания. Проводилось трио- (при наличии родителей) и нетрио-полноэкзомное секвенирование, а также анализ медицинской документации на наличие основных факторов риска, таких как недоношенность (<32 недель гестации), внутрижелудочковое кровоизлияние или инсульт, внутриутробная инфекция, пороки развития головного мозга, асфиксия при рождении и других. Многие участники исследования, помимо ДЦП, имели сопутствующие заболевания нервной системы: эпилепсию, задержку в развитии, умственную отсталость. По результатам исследования у 122 (81,3%) человек выявлены факторы риска, связанные с церебральным параличом, а у 28 (18,7%) такие факторы не установлены. У 14 (9,33%) человек определены патологические генетические варианты: в группе без факторов риска в генах SPAST, L1CAM и PPT1, среди когорты с факторами риска варианты в ATM, SMARCB1, ZSWIM, GNAO1, MECP2, PANK2, SCN1A, COL4A1 и DOCK6. Варианты гена SCN2A зарегистрированы у пациентов как с выявленными факторами риска, так и без них. Шесть патологических вариантов идентифицированы в генах, ранее не связанных с церебральным параличом (ATM, SMARCB1, ZSWIM6, PPT1, SCN1A и DOCK6). Не было существенной разницы в частоте диагностики между лицами с выявленными факторами риска церебрального паралича (10/122; 8,20%) по сравнению с лицами без выявленных факторов риска (4/28; 14,3%). Одним из выводов проведенного исследования явилось то, что задержка в развитии и умственная отсталость связаны с положительным генетическим диагнозом [12].

Еще одно ретроспективное исследование проведено в когорте детей с церебральным параличом (n=384), проходивших лечение в Центре для хронических больных детей Медицинского университета Шарите в г. Берлине (Германия) с июня 2015 по июнь 2017 года. Средний возраст больных составлял 10,62 года. В соответствии с дизайном исследования осуществлен сбор данных о демографическом и социальном происхождении семьи, перинатальном анамнезе. Учитывался также возраст постановки диагноза ДЦП, тип церебрального паралича, сопутствующая патология. Полученная информация сопоставлялась с данными МР-исследования и генетического тестирования. Средний возраст на момент постановки диагноза составлял 3,76 года. У 220 (62,3%) больных был двусторонний спастический церебральный паралич, у 119 (33,7%) – односторонний спастический церебральный паралич. Реже всего встречался атаксический церебральный паралич – в 2 случаях (0,6%). При этом по шкале GMFCS классифицировано как GMFCS 1 – 124 (35,8%) пациента, GMFCS 2 – 63 (18,2 %), GMFCS 3 – 57 (16,5%), GMFCS 4 – 36 (10,4%) и GMFCS 5 – 66 (19,1%). В 296 (77,1%) случаях выявлена возможная причина церебрального паралича, а в 50 (13%) конкретная причина не определена. В ходе исследования выявлено, что более высокий уровень GMFCS чаще встречается у детей с хромосомными нарушениями, пороками развития головного мозга и гипоксически-ишемической энцефалопатией [13].

Среди научного сообщества идут дискуссии по поводу того, правомочна ли постановка диагноза церебрального паралича при установлении генетической этиологии. Мнения на этот счет неоднозначны и противоречивы [13-15]. Одни авторы считают, что учитывая неоднородную многофакторную структуру ДЦП, подозрение на генетическую природу заболевания не предполагает исключения диагноза ДЦП [14, 15]. Другие же заявляют, что «не стоит держаться за устаревший диагноз» и предлагают в качестве диагноза использовать причину, описание паралича и сопутствующей патологии, что позволяет индивидуализировать лечебные мероприятия и прогноз в отношении конкретного пациента [13]. В некоторых публикациях предложены такие понятия, как «маски» или «генетические фенотипы» церебрального паралича, под которыми имеются ввиду сходные по клиническим проявлениям наследственные заболевания, для некоторых из которых используется специальная диета, а также известны препараты для геномной и патогенетической терапии [15, 16]. Таким образом, распознавание точной причины церебрального паралича все же необходимо в том случае, когда нет традиционных

перинатальных факторов риска и имеются сложности дифференцировки типа прогрессирующих двигательных нарушений в сопоставлении с отсутствием либо неявными нейровизуализационными находками. В некоторых источниках научной литературы недифференцированные нарушения движений и поддержания позы освещаются как «атипичный церебральный паралич» [17].

В настоящее время в научной литературе, помимо генетических, много внимания уделяется так называемым метаболическим биомаркерам. Концентрация различных метаболитов значительно отличается в здоровом мозге и при ДЦП. Описаны исследования уровня ИЛ-6, ИЛ-8, глутамата, TNF- α и многих других. [10] Известны нарушения метаболизма фолиевой кислоты при ДЦП [10].

На стадии внутриутробного развития происходит синтез нейротрофинов и ростовых факторов, таких как NGF (nerve growth factor), NT-3 (neurotrophin-3), GDNF (glial cell derived factor), BDNF (brain derived neurotrophic factor) и других. Данные факторы участвуют в нейропластичности и развитии мозга плода и ребенка.

Krey F.C. и соавт. с января по ноябрь 2020 г. проведен систематический обзор и мета-анализ литературы. Целью исследования явилось сравнение уровней BDNF, NGF, NT-3, NT-4 и GDNF у доношенных и недоношенных детей. Анализ выполнен в трех онлайн-базах данных: MEDLINE Complete, PsycINFO и CINAHL. В мета-анализ включено шестнадцать исследований. Оценена объединенная выборка из 1379 недоношенных и 1286 доношенных новорожденных. По результатам исследования выявлен более низкий уровень BDNF и NT-3 у недоношенных в сравнении с доношенными детьми. Не наблюдалось существенной разницы в уровнях NGF и NT-4 между группами [18].

BDNF (нейротрофический фактор мозга) является наиболее изученным нейротрофином, выполняет широкий спектр функций, играет важную роль в выживании и пролиферации нейронов головного мозга [19]. Уровень BDNF определяет прогноз для дальнейшего развития ребенка. Концентрация данного фактора напрямую связана с работой мышц. Физические нагрузки увеличивают концентрацию BDNF в крови. У детей с ДЦП с 3-5 уровнями по шкале GMFCS (Gross Motor Function Classification System – Система классификации больших моторных функций) отмечается низкий уровень физической активности в сравнении с 1-2 уровнями. По результатам проведенных исследований, у детей с тяжелыми формами ДЦП уровень BDNF в плазме крови на 40% ниже, чем у детей с ДЦП легкой степени [20]. Успешная реабилитация детей с ДЦП приводит к повышению концентрации этого нейротрофического фактора [20]. Активность BDNF повышают также витамины B1, B12, а также 25 (ОН) D3 [20].

В настоящее время витамин D приравнен к нейростероидным гормонам в связи с многогранным механизмом действия на многие системы, включая нервную. [21] Низкий уровень 25(ОН)D3 может неблагоприятно влиять на формирование головного мозга антенатально и приводить к изменениям различных его функций в постнатальном периоде [22]. Имеются публикации об исследовании уровня витамина D у разных групп населения, в том числе у беременных, доношенных и недоношенных детей [23, 24]. Стало известно, что дефицит 25(ОН)D может индуцировать возникновение осложнений беременности, таких как преэклампсия, гестационный сахарный диабет, повышает риск преждевременных родов. Дети на фоне гиповитаминоза D чаще рождаются с низкой массой тела. Также у исследователей появился интерес к изучению взаимосвязи концентрации витамина D и приемом противосудорожных препаратов, в частности фенobarбитала, фенитоина. Выявлено, что данные противосудорожные средства снижают концентрацию витамина D сыворотки крови в результате индуцирования ферментов печени [25]. Изучалось влияние дефицита витамина D на развитие различных заболеваний, но информации по нейротропным свойствам данного витамина практически не было. Только в начале XXI века стали появляться сведения о других, ранее не описанных свойствах витамина D. Все больше исследований посвящено нейротрофическим свойствам. Обнаружена взаимосвязь между дефицитом витамина D и развитием психических (шизофрения, аутизм), неврологических заболеваний, таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания, когнитивные нарушения, рассеянный склероз и др. Согласно фундаментальным исследованиям, существует прямая корреляция между гиповитаминозом D и риском развития ишемического инсульта [21, 22].

β -NGF (nerve growth factor) также относится к семейству нейротрофинов. Помимо важнейшего участия в нейропластичности и выживании нейронов коры головного мозга, данный биомаркер играет

ключевую роль в ангиогенезе [26].

Визининоподобный белок (VILIP-1) представляет собой низкомолекулярный цитоплазматический белок, участвует в кальцийзависимых механизмах передачи нервного импульса в нейронах. Обнаруживается преимущественно в головном мозге, но может встречаться и в клетках других органов. Описан в научных источниках, как потенциальный маркер повреждения головного мозга при инсульте и различных нейродегенеративных заболеваниях [27].

VEGF (vascular endothelial growth factor) синтезируется нейтрофилами в плазме крови. Изменения концентрации фактора роста эндотелия сосудов обнаружены при различных нейродегенеративных заболеваниях. В исследовании Н. Koh и соавт. выявлены изменения уровня VEGF, а также BDNF до, через 1, 7 и 13 месяцев после введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) у детей с ДЦП, что ассоциируется с улучшением неврологических функций [10, 28].

Легкая цепь нейрофиламентов (NFL) – маркер нейро-аксонального повреждения. NFL впервые обнаружен в спинно-мозговой жидкости, но современные методы исследования позволяют определить его в сыворотке крови. Данный белок наиболее изучен при рассеянном склерозе, но, являясь маркером повреждения нейронов, может быть выявлен в измененных концентрациях при различных неврологических заболеваниях, в том числе детском церебральном параличе [29].

Большинство источников информации об изучении различных биомаркеров посвящены гипоксически-ишемическим поражениям головного мозга у детей, рожденных на разных сроках гестации [9, 18]. У детей с органической патологией нервной системы исследования скудны [10]. Не существует специфических маркеров, которые можно было бы внедрить в стандарт обследования больных с ДЦП [10]. Широкое поле для исследований в будущем включает дальнейшее изучение метаболических и генетических аспектов патогенеза церебрального паралича.

Диагноз ДЦП в первую очередь основывается на клинических данных. Нейровизуализационная диагностика ранее имела второстепенное значение, но в настоящее время дает много важной информации. Может быть использована нейросонография (НСГ) у новорожденных и детей грудного возраста, а также компьютерная томография головного мозга (КТ) либо магнито-резонансная томография (МРТ). По результатам магнито-резонансной томографии головного мозга выявляется патология более, чем у 80% больных. МРТ рекомендована многими исследователями в качестве первого этапа после сбора анамнеза и неврологического осмотра с целью уточнения характера повреждения головного мозга. Разработана Система классификации магнитно-резонансной томографии для детей с церебральным параличом (MRICS), с помощью которой легко интерпретировать и классифицировать полученные результаты МРТ головного мозга [30].

Не существует стандартных возрастных рамок, когда должен быть установлен диагноз церебрального паралича. Между тем, научное сообщество призывает к как можно ранней диагностике. Согласно Новак И. и соавт., у детей младше 6 месяцев жизни может быть заподозрен «высокий риск церебрального паралича» на основании анализа генерализованных движений по методу Прехтла, МР-диагностики и оценки двигательных функций по шкале Хаммерсмит [31-33]. Сущность метода Прехтла заключается в видеофиксации и анализе 30-60 минут спонтанной активности ребенка грудного возраста. Выделено 3 типа генерализованных движений: корченье (writhing), ерзанье (fidgety) и произвольные движения (voluntary movements). Каждый тип движений характерен для определенного возрастного периода. Данная методика при своей кажущейся простоте требует специального обучения и навыка распознавания движений младенцев [32]. Своевременная диагностика позволяет использовать нейропластический потенциал развивающегося мозга ребенка для определения так называемого «терапевтического окна». Современной тенденцией в научной литературе является ранняя постановка диагноза. В развитых странах диагноз ДЦП устанавливается в 12-24 месяца, а в странах среднего дохода и менее возрастные рамки сдвигаются до 5 лет. В большинстве случаев диагноз устанавливается в возрасте 2-3 лет.

Существует несколько классификаций церебрального паралича. Основные классификации, используемые в практической медицине, топографические, в целом имеют схожие черты. К ним относится и классификация по МКБ-10. Топографические классификации простые в применении, имеют значение в эпидемиологических исследованиях. В будущем осуществится переход на МКБ-

11, согласно которой спастические формы ДЦП разделены на одно- и двусторонние, а также выделен особый вариант – синдром Ворстера-Дроута.

В отечественной неврологии известно несколько авторских классификаций, к примеру, классификации Л.О. Бадаляна и соавт. (1988), К.А. Семеновой (1972). Общепризнанным и удобным инструментом для определения степени тяжести моторных нарушений является Система классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System - GMFCS), которая была основана Palisano R. и соавт. в 1997 году, пересмотрена и дополнена в 2007 году. Данная шкала учитывает степень развития моторики и ограничения повседневной активности, разработана для нескольких возрастных периодов: до 2 лет, от 2 до 4 лет, с 4 до 6 лет, от 6 до 12 лет, от 12 до 18 лет. Согласно GMFCS выделяют 5 уровней развития больших моторных функций. Помимо подробного описания каждого уровня с учетом возрастного периода, имеется визуальная оценка. GMFCS – система оценки двигательной функции, позволяющая прогнозировать моторное развитие ребенка с ДЦП. Для оценки функции верхних конечностей используется несколько шкал. Наиболее широко используются такие, как Система классификации мануальных навыков (Manual Ability Classification System – MACS), а также Шкала оценки двуручной мелкой моторики (Bimanual Fine Motor Function – BFMF) [11]. Имеются также различные функциональные шкалы, которые применяются в реабилитологии.

Основными клиническими проявлениями расстройств движений при церебральном параличе являются спастичность, дистония, гипотония и атаксия. Существование истинно гипотонического варианта ДЦП в международном научном сообществе подвержено сомнениям, но официально признано в Австралии. Часто встречаются и смешанные фенотипы. Наиболее распространенными (77-90%), формами ДЦП являются спастические, более половины спастических форм составляют двусторонние формы церебрального паралича [33].

Спастичность топически связана с поражением верхнего мотонейрона, представляет собой скорость-зависимое повышение мышечного тонуса. Однако только частично можно объяснить спастичностью механизмы нарушения поддержания позы и ходьбы. Слабость является более важной причиной инвалидизирующих двигательных расстройств, нежели спастичность [33].

Дистония представляет собой двигательное расстройство, характеризующееся непроизвольными стереотипными движениями в различных мышечных группах (гиперкинезами), с повышением либо снижением мышечного тонуса, сохранением безусловных рефлексов. Дистония часто провоцируется произвольными движениями либо внешними факторами, эмоциями. В зависимости от типа гиперкинеза выделяют хореоатетодную и дистоническую формы ДЦП. Наследственные заболевания обмена, сопровождающиеся дистонией, такие как дефицит декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (AADC) могут имитировать дистонический вариант ДЦП [16, 33].

Дети с детским церебральным параличом имеют стабильные двигательные нарушения, но по мере роста на фоне спастичности мышц формируются контрактуры, деформации позвоночника, конечностей, что способствует обездвиженности пациентов и, как следствие, развитию саркопении, снижению минеральной плотности костей. Это обуславливает своевременное выявление и коррекцию ортопедических осложнений, нутритивного статуса.

Наиболее частая коморбидная патология у детей с церебральным параличом – эпилепсия, частота которой варьирует в различных источниках информации от 15 до 90%, зависит от этиологии и клинической формы. Эпилепсия встречается преимущественно при спастических формах, а именно при одностороннем (гемипаретическая форма) либо двустороннем ДЦП (двойная гемиплегия). Вероятность развития эпилептических синдромов повышается при генетически детерминированных случаях. Около половины случаев эпилепсии является фармакорезистентными к лечению антиконвульсантами. У детей с ДЦП встречаются практически все виды приступов. У 10-40% больных имеется коморбидность с неэпилептическими пароксизмами. Наличие эпилепсии у пациентов с церебральным параличом усугубляет двигательные и когнитивные нарушения. Сложность ведения больных с ДЦП, имеющих эпилепсию, заключается в выборе правильной тактики лечения и дифференцированного подхода к реабилитации [34, 35].

Не существует лекарственного препарата от ДЦП, как нет и единого подхода к лечению. Лечебные

мероприятия должны быть направлены на обучение навыкам самого пациента и членов его семьи, социальную адаптацию и улучшение качества жизни. Главным принципом в планировании стратегии является мультидисциплинарный подход, включающий специализированную медицинскую помощь с участием различных специалистов (педиатра, детского невролога, эпилептолога, ортопеда, диетолога, нейрохирурга и других), комплексную реабилитацию, меры психологической и социальной поддержки. В 2020 году Ионей Новак и соавт. опубликован систематический обзор терапевтических мероприятий при ДЦП за период 2012-2019 гг. Авторами разработана система оценки доказательности «Светофор» (Evidence Alert Traffic Light System). Цветовые значения обозначают степень доказательности: зеленым отмечены методы, имеющие самый высокий уровень доказательности, желтым – потенциально эффективные, но недостаточного качества либо имеющие мало данных, и красным – методы с низким уровнем доказательности. Выделено несколько категорий вмешательств: каждый метод изображен в виде круга, диаметр которого зависит от числа исследований. Методы, направленные на профилактику возникновения ДЦП, которым дается «зеленый свет»: внутриутробное применение кортикостероидов, сульфата магния, применение кофеина и гипотермия. К лечебным мероприятиям с высокой доказательностью относятся: ботулинотерапия в сочетании с эрготерапией и без, в сочетании с гипсованием полимерными материалами, антиконвульсанты, бифосфонаты, терапия стволовыми клетками, наблюдение за движениями, терапия с индуцированным ограничением движения, фитнес-тренировки, целенаправленное обучение, гипсование полимерными материалами, иппотерапия, домашние программы, орально-сенсомоторные программы с электростимуляцией и без, СРАР-терапия, тренировки на беговой дорожке, тренировки на развитие силы мышц, программы для родителей, мониторинг состояния тазобедренных суставов, коррекция сколиоза. Эффективными хирургическими вмешательствами являются интратекальная баклофеновая помпа, селективная дорсальная ризотомия [36].

Лечение детей с церебральным параличом в сочетании с активными методами реабилитации стимулирует синтез нейротрофических факторов, которые, в свою очередь, улучшают когнитивные функции. Изменения уровня маркеров нейрповреждения у детей с ДЦП могут иметь прогностическое значение для оценки степени тяжести двигательных расстройств и реабилитационного прогноза. Комплексный индивидуальный подход к реабилитации детей с ДЦП с учетом степени тяжести, физических факторов и санаторно-курортного лечения способствует повышению реабилитационного потенциала, качества жизни пациентов.

Заключение. Таким образом, несмотря на то, что проблема церебрального паралича широко известна и освещена в многочисленных источниках научной информации, многое остается неясным. Бурное развитие молекулярно-генетических методов исследования способствует открытию все новых генетических ассоциаций при ДЦП, что при отсутствии явных факторов риска рождает все больше вопросов о тактике ведения данной группы пациентов. Параллельно исследователи всего мира пытаются получить ответ о влиянии различных биологически активных веществ на развитие церебрального паралича. В настоящее время неизвестны специфические биомаркеры, которые можно было бы включить в стандарт обследования больных с ДЦП. Нет единого подхода к диагностике церебрального паралича, в связи с чем возраст постановки диагноза широко варьирует даже на уровне одного региона. В нашей стране отсутствует Национальный регистр больных с ДЦП, что значительно осложняет эпидемиологические исследования. На современном этапе не существует единого стандарта лечения больных с церебральным параличом. Мало исследований по изучению качества жизни детей с ДЦП проводится в нашей стране. В будущем неизведанный пласт знаний предполагает дальнейшие исследования в отношении генетических и метаболических маркеров, что в совокупности с созданием унифицированного подхода к ранней диагностике ДЦП, способствует своевременной и персонализированной терапии данных пациентов. Создание Национального регистра в нашей стране улучшит преемственность оказания медицинской помощи детям с ДЦП.

Информация о финансировании.

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Богомолова И.К. – 50% (разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Шильникова Т.Н. – 50% (разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, техническое редактирование текста статьи).

Список литературы:

1. Bax M., Goldstein M., Rosenbaum P. et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2005. 47 (8). 571-576.
2. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A. et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy. April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007. 109. 8-14.
3. Patel D.R., Neelakantan M., Pandher K., Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Transl Pediatr.* 2020. 9(Suppl 1). S125-135. doi: 10.21037/tp.2020.01.01. PMID: 32206590. PMCID: PMC7082248.
4. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol.* 2000. 42(12). 816-24. doi: 10.1017/s0012162200001511. PMID: 11132255.
5. Sadowska M., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020. 16. 1505-1518. doi: 10.2147/NDT.S235165. PMID: 32606703; PMCID: PMC7297454.
6. <https://www.ausacpdm.org.au/resources/australian-cerebral-palsy-register/>
7. Змановская В.А., Левитина Е.В., Бунькова С.А. и соавт. Развитие системы регистрации и наблюдения детей с детским церебральным параличом в Тюменской области (CPUP–Тюменская область). *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна.* 2020. 1(2). 113-120. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2020-1-2-113-120>
8. Paul S., Nahar A., Bhagawati M., Kunwar A.J. A Review on Recent Advances of Cerebral Palsy. *Oxid Med Cell Longev.* 2022. 2622310. doi: 10.1155/2022/2622310. PMID: 35941906; PMCID: PMC9356840.
9. Zareen Z., Strickland T., Fallah L. et al. Cytokine dysregulation in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2021. 63(4). 407-412. doi: 10.1111/dmcn.14724. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185287.
10. Камилова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. Биомаркеры детского церебрального паралича. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2021. 3(3). 301-317. DOI:<https://doi.org/10.36425/rehab79386>.
11. Ключкова О.А., Куренков А.Л. Ботулинотерапия при детском церебральном параличе: практические советы и ультразвуковой контроль. М. : МЕДпресс-информ, 2020. 248 с. : ил. ISBN 978-5-00030-826-4 стр. 11-12, 18-21.
12. May H.J., Fasheun J.A., Bain J.M.. et al., New York Presbyterian Hospital. Columbia University Irving Medical Center Genomics Team. Genetic testing in individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2021. 63(12). 1448-1455. doi: 10.1111/dmcn.14948. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34114234; PMCID: PMC9277698.
13. Metz C., Jaster M., Walch E. et al. Clinical Phenotype of Cerebral Palsy Depends on the Cause: Is It Really Cerebral Palsy? A Retrospective Study. *J Child Neurol.* 2022. 37(2). 112-118. doi: 1177/08830738211059686. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34898314; PMCID: PMC8804944.
14. Horber V., Grasshoff U., Sellier E. et al. The Role of Neuroimaging and Genetic Analysis in the Diagnosis of Children With Cerebral Palsy. *Front Neurol.* 2021. 11. 628075. doi: 10.3389/fneur.2020.628075. PMID: 33633660; PMCID: PMC7900404.
15. Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Зыков В.П. и соавт. Врожденные церебральные параличи: генетическая природа и нозологическая целостность. *Русский журнал детской неврологии.* 2020. 15(3-4). 65-77.

16. Селивёрстов Ю.А., Шарков А.А. Генетические фенокопии детского церебрального паралича. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2021. 2(1). 51-58. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-1-51-58>.
17. Friedman J.M., van Essen P., van Karnebeek C.D.M. Cerebral palsy and related neuromotor disorders: Overview of genetic and genomic studies. *Mol Genet Metab*. 2022. 137(4). 399-419. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.11.001. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34872807.
18. Krey F.C., Stocchero B.A., Creutzberg K.C. et al. Neurotrophic Factor Levels in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021. 12. 643576. doi: 10.3389/fneur.2021.643576. PMID: 33868149; PMCID: PMC8047113.
19. Пальцын А.А. Нейротрофический фактор мозга – BDNF. Патогенез. 2019. 17 (3): 83-88.
20. Ларина Н.В., Гордиенко А.И., Корсунская Л.Л., Химич Н.В. Роль нейротрофических факторов в процессе реабилитации детей с детским церебральным параличом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022. 14(6). 12–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-12-19.
21. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В., Гоголева И.В., Майорова Л.А. Нейростероидные эффекты витамина D. роль в педиатрии. Фарматека. 2015. 11. 78–87.
22. Cui X., Eyles D.W. Vitamin D and the Central Nervous System: Causative and Preventative Mechanisms in Brain Disorders. *Nutrients*. 2022. 14(20). 4353. doi: 10.3390/nu14204353. PMID: 36297037; PMCID: PMC9610817.
23. Rabbani S., Afaq S., Fazid S. et al. Correlation between maternal and neonatal blood Vitamin D level: Study from Pakistan. *Matern Child Nutr*. 2021. 17(1). e13028. doi: 10.1111/mcn.13028. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32815629; PMCID: PMC7729540.
24. Jung J.H., Kim E.A., Lee S.Y. et al. Vitamin D Status and Factors Associated with Vitamin D Deficiency during the First Year of Life in Preterm Infants. *Nutrients*. 2021. 13(6). 2019. doi: 10.3390/nu13062019. PMID: 34208333; PMCID: PMC8231173.
25. Junges C., Machado T.D., Nunes Filho P.R.S., Riesgo R., Mello E.D. Vitamin D deficiency in pediatric patients using antiepileptic drugs: systematic review with meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2020. 96(5). 559-568. doi: 10.1016/j.jped.2020.01.004. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32171475; PMCID: PMC9432023.
26. Sánchez-Infantes D., Cereijo R., Sebastiani G. et al. Nerve Growth Factor Levels in Term Human Infants: Relationship to Prenatal Growth and Early Postnatal Feeding. *Int J Endocrinol*. 2018. 7562702. doi: 10.1155/2018/7562702. PMID: 30675161; PMCID: PMC6323468.
27. Halbgebauer S., Steinacker P., Riedel D. et al. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimers Res Ther*. 2022. 14(1). 175. doi: 10.1186/s13195-022-01122-4. PMID: 36419075; PMCID: PMC9682835.
28. Koh H., Rah W.J., Kim Y.J. et al. Serial changes of cytokines in children with cerebral palsy who received intravenous granulocyte-colony stimulating factor followed by autologous mobilized peripheral blood mononuclear cells. *J Korean Med Sci*. 2018. 33(21). e102. doi:10.3346/jkms.2018.33.e102
29. Thebault S., Booth R.A., Freedman M.S. Blood Neurofilament Light Chain: The Neurologist's Troponin? *Biomedicines*. 2020. 8(11). 523. doi: 10.3390/biomedicines8110523. PMID: 33233404; PMCID: PMC7700209.
30. Himmelmann K., Horber V., De La Cruz J. et al; SCPE Working Group. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations. *Dev Med Child Neurol*. 2017. 59(1). 57-64. doi: 10.1111/dmcn.13166. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27325153.
31. Morgan C., Fethers L., Adde L. et al. Early Intervention for Children Aged 0 to 2 Years With or at High Risk of Cerebral Palsy: International Clinical Practice Guideline Based on Systematic Reviews. *JAMA Pediatr*. 2021. 175(8). 846-858. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0878. PMID: 33999106; PMCID: PMC9677545.
32. Einspieler C., Bos A.F., Krieger-Tomantschger M. et al. Cerebral Palsy: Early Markers of Clinical Phenotype and Functional Outcome. *J Clin Med*. 2019. 8(10). 1616. doi: 10.3390/jcm8101616. PMID: 31590221; PMCID: PMC6833082.
33. Graham H.K., Rosenbaum P., Paneth N. et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016. 2. 15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82. PMID: 27188686; PMCID: PMC9619297.

34. Козырева И.В., Куликова С.Л., Лихачев С.А. и соавт. Эпилепсия и детский церебральный паралич. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2019. 9(3). 423-432. EDN QDUHQ5.
35. Батышева Т.Т., Пшемская И.А., Позднякова Д.А. и соавт. Детский церебральный паралич и эпилепсия: особенности реабилитации в раннем возрасте. Московская медицина. 2020. 6(40). 75-76.
36. Novak I., Morgan C., Fahey M. et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2020. 20(2). 3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z. PMID: 32086598; PMCID: PMC7035308.

References:

1. Bax M., Goldstein M., Rosenbaum P. et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2005. 47 (8). 571-576.
2. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A. et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. Dev Med Child Neurol Suppl. 2007. 109. 8-14.
3. Patel D.R., Neelakantan M., Pandher K., Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. Transl Pediatr. 2020. 9(Suppl 1). S125-135. doi: 10.21037/tp.2020.01.01. PMID: 32206590; PMCID: PMC7082248.
4. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Dev Med Child Neurol. 2000. 42(12). 816-24. doi: 10.1017/s0012162200001511. PMID: 11132255.
5. Sadowska M., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options. Neuropsychiatr Dis Treat. 2020. 16. 1505-1518. doi: 10.2147/NDT.S235165. PMID: 32606703; PMCID: PMC7297454.
6. <https://www.ausacpdm.org.au/resources/australian-cerebral-palsy-register/>
7. Zmanovskaya V.A., Levitina E.V., Bun'kova S.A. et al. Development of the system for registration and monitoring system for children with cerebral palsy in the Tyumen region (CPUP-Tyumen region). Nevrologicheskii Zhurnal imeni L.O. Badalyana 2020. 1(2). 113-120. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2020-1-2-113-120>. in Russian.
8. Paul S., Nahar A., Bhagawati M., Kunwar A.J. A Review on Recent Advances of Cerebral Palsy. Oxid Med Cell Longev. 2022. 2622310. doi: 10.1155/2022/2622310. PMID: 35941906; PMCID: PMC9356840.
9. Zareen Z., Strickland T., Fallah L. et al. Cytokine dysregulation in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2021. 63(4). 407-412. doi: 10.1111/dmcn.14724. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185287.
10. Kamilova T.A., Golota A.S., Vologzhanin D.A., Shneider O.V., Shcherbak S.G. Cerebral palsy biomarker. Fizicheskaja i reabilitacionnaja medicina, medicinskaja reabilitacija. 2021. 3(3). 301-317. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab79386>. in Russian.
11. Klochkova O.A., Kurenkov A.L. Botulinum therapy in cerebral palsy: practical advice and ultrasound monitoring. Moscow. MEDpress-inform, 2023. p. 11-12., p. 18-21.
12. May H.J., Fasheun J.A., Bain J.M. et al. New York Presbyterian Hospital. Columbia University Irving Medical Center Genomics Team. Genetic testing in individuals with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2021. 63(12). 1448-1455. doi: 10.1111/dmcn.14948. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34114234; PMCID: PMC9277698.
13. Metz C., Jaster M., Walch E. et al. Clinical Phenotype of Cerebral Palsy Depends on the Cause: Is It Really Cerebral Palsy? A Retrospective Study. J Child Neurol. 2022. 37(2). 112-118. doi: 10.1177/08830738211059686. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34898314; PMCID: PMC8804944.
14. Horber V., Grasshoff U., Sellier E. et al. The Role of Neuroimaging and Genetic Analysis in the Diagnosis of Children With Cerebral Palsy. Front Neurol. 2021. 11. 628075. doi: 10.3389/fneur.2020.628075. PMID: 33633660; PMCID: PMC7900404.
15. Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Zykov V.P. et al. Congenital cerebral palsy: genetic cause and nosological integrity. Russkii zhurnal detskoy nevrologii. 2020. 15(3-4). 65-77. in Russian.
16. Seliverstov Yu.A., Sharkov A.A. Genetic phenocopies of cerebral palsy: a review. Nevrologicheskii Zhurnal

- imeni L.O. Badalyana. 2021. 2(1). 51-58. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-1-51-58>. in Russian.
17. Friedman J.M., van Essen P., van Karnebeek C.D.M. Cerebral palsy and related neuromotor disorders: Overview of genetic and genomic studies. *Mol Genet Metab.* 2022. 137(4). 399-419. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.11.001. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34872807.
18. Krey F.C., Stocchero B.A., Creutzberg K.C. et al. Neurotrophic Factor Levels in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021. 12. 643576. doi: 10.3389/fneur.2021.643576. PMID: 33868149; PMCID: PMC8047113.
19. Pal'tsyn A.A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Patogenez.* 2019. 17 (3). 83-88. in Russian.
20. Larina N.V., Gordienko A.I., Korsunskaya L.L., Khimich N.V. The role of neurotrophic factors in the rehabilitation of children with cerebral palsy. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika.* 2022. 14(6). 12–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-12-19. in Russian.
21. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V., Gogoleva I.V., Mayorova L.A. Neurosteroidal effects of vitamin D. Role in pediatrics. *Farmateka.* 2015. 11. 78–87. - EDN ULQWXH. in Russian.
22. Cui X., Eyles D.W. Vitamin D and the Central Nervous System: Causative and Preventative Mechanisms in Brain Disorders. *Nutrients.* 2022. 14(20). 4353. doi: 10.3390/nu14204353. PMID: 36297037; PMCID: PMC9610817.
23. Rabbani S., Afaq S., Fazid S. et al. Correlation between maternal and neonatal blood Vitamin D level: Study from Pakistan. *Matern Child Nutr.* 2021. 17(1). e13028. doi: 10.1111/mcn.13028. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32815629; PMCID: PMC7729540.
24. Jung J.H., Kim E.A., Lee S.Y. et al. Vitamin D Status and Factors Associated with Vitamin D Deficiency during the First Year of Life in Preterm Infants. *Nutrients.* 2021. 13(6). 2019. doi: 10.3390/nu13062019. PMID: 34208333; PMCID: PMC8231173.
25. Junges C., Machado T.D., Nunes Filho P.R.S., Riesgo R., Mello E.D. Vitamin D deficiency in pediatric patients using antiepileptic drugs: systematic review with meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2020. 96(5). 559-568. doi: 10.1016/j.jped.2020.01.004. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32171475; PMCID: PMC9432023.
26. Sánchez-Infantes D., Cereijo R., Sebastiani G. et al. Nerve Growth Factor Levels in Term Human Infants: Relationship to Prenatal Growth and Early Postnatal Feeding. *Int J Endocrinol.* 2018. 7562702. doi: 10.1155/2018/7562702. PMID: 30675161; PMCID: PMC6323468.
27. Halbgebauer S., Steinacker P., Riedel D. et al. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimers Res Ther.* 2022. 14(1). 175. doi: 10.1186/s13195-022-01122-4. PMID: 36419075; PMCID: PMC9682835.
28. Koh H., Rah W.J., Kim Y.J. et al. Serial changes of cytokines in children with cerebral palsy who received intravenous granulocyte-colony stimulating factor followed by autologous mobilized peripheral blood mononuclear cells. *J Korean Med Sci.* 2018. 33(21). e102. doi:10.3346/jkms.2018.33.e102
29. Thebault S., Booth R.A., Freedman M.S. Blood Neurofilament Light Chain: The Neurologist's Troponin? *Biomedicines.* 2020. 8(11). 523. doi: 10.3390/biomedicines8110523. PMID: 33233404; PMCID: PMC7700209.
30. Himmelmann K., Horber V., De La Cruz J. et al; SCPE Working Group. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations. *Dev Med Child Neurol.* 2017. 59(1). 57-64. doi: 10.1111/dmcn.13166. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27325153.
31. Morgan C., Fethers L., Adde L. et al. Early Intervention for Children Aged 0 to 2 Years With or at High Risk of Cerebral Palsy: International Clinical Practice Guideline Based on Systematic Reviews. *JAMA Pediatr.* 2021. 175(8). 846-858. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0878. PMID: 33999106; PMCID: PMC9677545.
32. Einspieler C., Bos A.F., Kriebler-Tomantschger M. et al. Cerebral Palsy: Early Markers of Clinical Phenotype and Functional Outcome. *J Clin Med.* 2019. 8(10). 1616. doi: 10.3390/jcm8101616. PMID: 31590221; PMCID: PMC6833082.
33. Graham H.K., Rosenbaum P., Paneth N. et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers.* 2016. 2. 15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82. PMID: 27188686; PMCID: PMC9619297.
34. Kozyreva I.V., Kulikova S.L., Likhachev S.A. et al. Epilepsy and cerebral palsy. *Nevrologija i nejrohirurgija. Vostochnaja Evropa* 2019. 9(3). 423-432. in Russian.

35. Batysheva T.T., Pshemyskaya I.A., Pozdnyakova D.A. et al. Cerebral palsy and epilepsy: features of rehabilitation at an early age. *Moskovskaja medicina* . 2020. 6(40). 75-76.
36. Novak I., Morgan C., Fahey M. et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020. 20(2). 3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z. PMID: 32086598; PMCID: PMC7035308.

doi : 10.52485/19986173_2023_3_80

УДК 616.914-092

^{1,2} Криволицкая Т.А., ² Емельянова А.Н., ³ Макаров А.Б., ² Емельянов А.С.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ

¹ Филиал № 2 Федеральное государственное казённое учреждение

«1477 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, 683015,

г. Петропавловск-Камчатский, ул. Аммональная падь, 1;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39А;

³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-Медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, г.

Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Резюме. В обзоре литературы представлен анализ публикаций российских и зарубежных авторов о клинико-лабораторных показателях, характеризующих иммунную систему больных ветряной оспой, с использованием современных баз данных – РИИЦ, PubMed, Scopus. Учитывая актуальность проблемы инфекционного заболевания, не достаточную изученность и наличие противоречивых результатов научных исследований в области иммунопатогенеза ветряной оспы, выявлена целесообразность дальнейшего изучения обозначенного направления в науке.

Ключевые слова: ветряная оспа, осложнения, иммунный ответ, интерлейкины, интерфероны.

^{1,2} Krivoluckaya T.A., ² Emelyanova A.N., ³ Makarov A.B., ² Emelyanov A.S.

IMMUNOGENETIC AND MOLECULAR MECHANISMS OF VARICELLA PATHOGENESIS

¹ Branch No.2 of the 1477 Naval Clinical Hospital, 1 Ammonal Pad Street,

Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia, 683015;

² Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, Russia, 672000;³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Akademika Lebedeva Street, St. Petersburg, Russia, 194044

Abstract. The literature review presents an analysis of publications by Russian and foreign authors on clinical and laboratory indicators characterizing the immune system of patients with varicella, using modern databases – RSCI, PubMed, Scopus. Taking into account the urgency of the problem of infectious disease, insufficient knowledge and the presence of contradictory results of scientific researchers in the field of immunopathogenesis of varicella, the expediency of further study of the designated direction in science has been revealed.

Keywords: varicella, complications, immune response, interleukins, interferons.

Пандемия 2020-2022 гг. сменила вектор внимания исследователей в сторону моноинфекции, однако, никуда не исчезло «старое», «коварное» заболевание – ветряная оспа (ВО), представляющее серьезную проблему для современного здравоохранения, эпидемиологическая ситуация по которому в настоящее время в мире нестабильна [1-5]. В Российской Федерации ВО находится на лидирующем месте в структуре заболеваний инфекционного генеза [1]. Ежегодно в мире около 60 миллионов взрослых болеют ВО, при этом выявляется до 4200 летальных случаев от осложнений инфекционного заболевания, а 4,2 миллиона людей проходят стационарное лечение с тяжелыми формами VZV-инфекции [3, 4].

Приоритетным направлением современной молекулярной медицины является анализ роли полиморфизма генов индивидуума с целью прогноза, течения, рационализации диагностики, профилактики и лечения.

Цель исследования. Учитывая наличие «латентной эпидемии» ВО и актуальности в мире «легкой», но потенциально «серьезной» и, в большинстве случаев, обременительной инфекции, целью нашего исследования является обзор литературных данных по иммунологическим механизмам патогенеза заболевания [1, 2, 6].

Материалы и методы. Проведена исследовательская работа по анализу публикаций согласно

обозначенного направления в современных базах данных – Scopus, PubMed, РИНЦ.

Известно, что ВО вызывается вирусом *Varicella zoster* (VZV), который относится к альфа-типу семейства *Herpesviridae*, воспроизводящегося в ядре инфицированных клеток, имеющего короткий цикл репродукции и обладающего цитопатическими свойствами [7-10]. Геном микроорганизма состоит из линейной ДНК, кодирующей последовательности 72 генов; нуклеокапсид вируса окружен липидной оболочкой с плейоморфным вирионом. После заражения возбудитель оказывает действие на клетку с формированием многоядерных синцитиев. Продуцируются в процессе репликации 12 белков вируса совместно с гликопротеинами *I*, *B*, и *H* [11]. Синтезированный белок, взаимодействуя с ДНК, формирует новые вирусные частицы [8]. К настоящему времени известно не менее 69 различных белков, из которых с иммунологической перестройкой связаны белки, кодируемые открытыми рамками считывания (ORF). Особое значение в этом процессе отводится поверхностному белку вируса – оболочечному гликопротеину *gE*, который в патогенезе ветряной оспы связан с вирулентностью вируса. Известно, что продукты трансляции с *ORF4* и *ORF63* стимулируют клеточный иммунный ответ. По данным Лаврова В.Ф. и соавторов чаще всего удается выявить транскрипты *ORF66*, 63, 62, 29, 21 и 4, в меньшей степени – *ORF68*, 57, 43, 41 и 11, а в гликопротеине *gE* отсутствует В-клеточный эпитоп для реализации процессов антитело-зависимой цитотоксичности и комплементзависимой нейтрализации [11]. Больной ВО человек – источник заболевания; путь передачи – воздушно-капельный. VZV, пройдя через эпителий кожи, слизистых оболочек дыхательной системы и ротоглотки, попадает в кровь. Отмечаются случаи поражения центральной нервной системы, а при генерализации – внутренних органов. Особенности строения вируса дают возможность возбудителю пожизненно циркулировать в организме человека. Микроорганизм поражает слизистую оболочку эпителия верхних дыхательных путей и миндалин. После этого продуцируется бесклеточный вирус, который с кровью разносится к органам и тканям, где и происходит взаимодействие с клетками антигенпрезентирующей системы человека [2, 12, 13].

Развитие, течение и исход инфекционного заболевания зависит от иммунной системы макроорганизма, с последующей идентификацией, инаktivацией и элиминацией возбудителя. Возможности иммунокомпетентных клеток при формировании адекватного иммунного ответа определяется внутриклеточным метаболизмом и активностью ферментов [1]. В лимфоцитах при ВО выработка энергии увеличивается посредством катализирования реакции гликолиза, что приводит к снижению количества глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Ограничение функциональной возможности лимфоцитов осуществляется за счёт уменьшения восстановленного НАДФ. Снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к уменьшению реакций синтеза нуклеиновых кислот и обеспечивает возможность лимфоцитов к пролиферации иммунного ответа. Снижается интенсивность реакций начального этапа цикла Кребса и уменьшается энергетическая эффективность. При иммунном ответе адаптивно-приспособительные механизмы клеток направлены на максимальное поддержание работы систем окислительного фосфорилирования. У больных ВО цикл Кребса снабжается субстратами посредством интенсивного поступления метаболитов аминокислотного обмена – НАДГДГ и НАДФДГ. Так же отмечается увеличение активности ферментов НАДМДГ и НАДФМДГ при активации заключительного этапа цикла Кребса [14].

Ведущая роль в иммуногенезе ВО принадлежит механизмам Т-клеточного иммунитета [15, 16]. Интерфероны (α , β , γ) – белки, которые выделяются в ответ на вторжение вируса в организм человека и индуцируют синтез клеток с последующей выработкой фермента, который фосфорилирует фактор инициации трансляции *eIF-2* – протеинкиназы R, активирует синтез рибонуклеазы L и уровень белкового синтеза [11, 15, 16]. Интерфероны активируют гены, играющие роль защиты клетки от вирусов [11, 17-20]. При попадании на кожу VZV, эпидермальными клетками вырабатывается интерферон- α (*IFN α*) [21]. *IFN α* активирует синтез *HLA-I* и *HLA-II*, обеспечивая эффективную презентацию вирусных антигенов цитотоксическими Т-лимфоцитами, натуральным киллерам, Т-хелперам и синтез медиаторов иммунного ответа [11, 16, 17, 19]. *IFN α* временно контролирует размножение вируса в коже посредством индуцирования синтеза клеточных белков и блокирует репликацию вируса. Замедление размножения VZV осуществляется за счёт его погружения в эндосомы инфицированных клеток, при этом создаются условия для замедления передачи между клетками. Соппротивление кожи преодолевается и происходит

развитие специфичных кожных проявлений ВО [12, 13, 21-24]. Вирус и продукты его генов замедляют синтез *IFN α* в инфицированных клетках, плазмацитах и дендритных клетках, способствуя его локальной репликации [25].

Защита от *VZV*-инфекции связана со способностью возбудителя индуцировать *IFN α* зависимый синтез *IFN γ* и поляризацию *Th1* при отсутствии *IL-12* [26]. Источником ранней продукции *IFN γ* являются естественные киллеры, которые сменяют *CD4+* и *CD8+* Т-лимфоциты [26]. Известно, что *CD4+* – мономерный трансмембранный гликопротеин, который кодируется геном *CD4*, выполняя роль ко-рецептора и участвует в распознавании молекул антигенов, представляемых антигенпрезентирующими клетками [11, 17]. Известно, что *CD8+* (Т-киллеры) – вид лимфоцитов, осуществляющих лизис собственных поврежденных клеток. Т-киллеры – основные компоненты противовирусного иммунитета, непосредственно контактирующие с измененными клетками и разрушающие их [17, 27]. Они распознают конкретный антиген, убивают чужеродные частицы, посредством мембранного взаимодействия и введения внутрь токсинов [17, 20].

Железновой Г.Ф. и соавторами установлен иной механизм противостояния защитным иммунным реакциям хозяина – запуск врожденного иммунного ответа через Toll-подобные рецепторы на поверхности клеток центральной нервной системы [28]. При этом под влиянием *IFN γ* клетки, активированные через *TLR3*, образуют *IL-6*, *TNF α* , *IL-8* и целый ряд других хемокинов, контролирующих миграцию клеток иммунитета из периферии в центральную нервную систему [28]. Нейроны способны образовывать *IFN β* , *TNF α* , *IL-6* и хемокины [29]. Синтезированный *IL-6* – медиатор острой фазы воспаления, стимулирует лейкопоз, пролиферацию, дифференцировку В- и Т-клеток [11, 15]. Клетки нейроглии продуцируют *IL-10* и повышают выживаемость клеток мозга [30]. *IL-10* подавляет продукцию *IFN γ* и тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антигены, подавляет секрецию моноцитами *IL-1 β* , *IL-6* и *TNF*. В иммунном ответе участвуют цитокины *IFN α* , *IFN β* , *IFN γ* , *TNF α* , *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-8* и *IL-10* [25].

Следует отметить, что, несмотря на успехи, достигнутые в изучении иммунопатогенеза ВО, открытыми остаются вопросы, касающиеся механизмов возникновения тяжелых форм и осложнений [9, 10, 31]. По мнению ряда исследователей, можно оценивать содержание иммунных показателей у больных с целью прогнозирования течения болезни и формирования осложнений [11, 17]. Медиаторы, показатели фагоцитарной активности характеризуют особенности взаимодействия макро- и микроорганизма, что позволяет оценивать иммуногенетические показатели больных ВО для прогнозирования течения заболевания [11, 18, 19]. Определено, что нарастание в крови уровня *IL-1 β* , *IL-8*, *IL-10*, *IFN α* и *IFN γ* характеризует адекватный иммунный ответ, который обеспечивает благоприятное течение ВО без развития осложнений. Снижение продукции этих цитокинов прогнозирует тяжелое течение ВО с риском осложнений, в том числе неврологического генеза [32]. Осложнения со стороны кожи при ВО связаны с особенностями взаимодействия возбудителя с эпидермальными клетками, так как распознавание вируса иммунитетом осуществляется через Toll-подобные рецепторы. *TLR2* запускает реакции воспаления и иммунного ответа. Возбудитель ВО индуцирует синтез *IL-6* в моноцитах и макрофагах человека посредством *TLR2*-зависимой активации ядерного фактора *NF- κ B*. Затем индукция генов защиты через *NF- κ B* ведет к продукции других белков, ингибируя течение ВО. Вирус обладает способностью подавлять активацию через секвестрацию белков семейства *NF- κ B* в инфицированных клетках. Такая способность противовирусной защиты специфична и уникальна для микроорганизма [17-19].

По мнению Н.Г. Приходченко, тяжесть течения ВО зависит от вирусной нагрузки и не зависит от вирус-специфического ответа Т-лимфоцитов [2]. А Malavige G. и соавторы установили, что тяжелое течение первичной *VZV*-инфекции у взрослых ассоциировано с редуцированным Т-клеточным ответом и высокой вирусной нагрузкой [33]. Скрипченко Н.В. и соавторы в 2009 г. определили, что число клеток с *TNF α* и *IL-6* ниже у больных ВО с тяжелым течением [34]. Desloges N. и соавторы в 2009 г. отметили, что при тяжелых формах ВО с развитием ветряночного энцефалита увеличивается уровень *IL-8* в крови [35]. Ohfu M. и соавторы в 2001 г. определили – у больных ВО с поражением центральной нервной системы повышен в крови *IL-6* [36]. По данным Г.Ф. Железниковой и соавторов, легкая форма ВО ассоциирована с пролиферативным ответом Т-лимфоцитов на антиген *VZV*, а продукция антител *IgM* или *IgG* к возбудителю не влияет на течение заболевания [37].

При взаимодействии микроорганизма с человеком важна интерференция и экспрессия на инфицированных клетках иммунитета молекул *HLA I* и *HLA II* классов, непосредственно участвующих в представлении *T*-лимфоцитам антигенов вируса *CD4+* и *CD8+*. В опытах *in vitro* установлено, что *VZV* способен ингибировать экспрессию молекул *HLA I* и *HLA II* класса, хотя в инфицированных кератиноцитах пациентов с опоясывающим герпесом – только *HLA I* [38].

Существует мнение, что поражение нервной системы зависит от тяжести ВО [32]. Рядом исследователей установлено, что вирусная нагрузка значительно выше у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ВО [31]. По данным отечественных авторов, клиника неосложненной ВО зависит от степени тяжести заболевания; зависимости между возрастом и степенью тяжести заболевания выявлено не было [5]. На частоту развития неврологических осложнений ВО влияют физиологические особенности макроорганизма, что обусловлено дендритными клетками (ДК), обеспечивающими антиген для *T*-лимфоцитов и способствующие формированию адаптивного иммунного ответа и выработки *IFN α* . При тяжелом осложнённом течении *VZV*-инфекции изменено качество и количество ДК, что приводит к нарушению функций в ходе врожденного противовирусного ответа, с последующим снижением иммунного контроля латентной герпесвирусной инфекции [6]. Также известно, что мишенью *VZV* является субпопуляция *T*-клеток с инвариантным рецептором для антигена и маркерами естественных киллеров (ЕК) – ЕКТ. [6]. При обострении латентной *VZV*-инфекции в крови больных людей обнаружено существенное снижение числа ЕКТ с повышенным уровнем ингибиторного рецептора *CD158a* [39, 40]. В везикулах сыпи больных обнаружен вакцинный штамм *VZV*, при иммунологическом исследовании не выявлены изменения в содержании иммуноглобулинов, лимфоцитов, лейкоцитов, компонентов комплемента *C3*, *C4* и активности комплемента по *CH50*, пролиферативного ответа лимфоцитов на фитогемагглютинин и антигены *VZV*, функция нейтрофилов и активность ЕК. Только анализ числа и функций ЕКТ определили уменьшение этой популяции и уникальное нарушение экспрессии на ЕКТ неполиморфной антигенсвязывающей молекулы *CD1d*, передающей сигнал к активации этих клеток. Нарушение механизма представления антигенов вируса клеткам субпопуляции ЕКТ при наследственном иммунном ответе является одной из причин повышенной чувствительности к *VZV* [6].

Также исследователями отмечено, что в период разгара ВО средней степени тяжести отмечается повышение концентрации *IL-1 β* , *IL-8*, *IFN α* , *IFN γ* , *IL-10* [36]. При этом слабый ответ *IFN α* и *IFN γ* приводит к развитию тяжелой формы, способствуя быстрому размножению вируса, создавая условия для его проникновения в центральную нервную систему и развития неврологических осложнений [25]. В период разгара ВО с неврологическими осложнениями усилена продукция *IL-6* [32]. Доказано, что у больных ВО отмечается снижение *IL-4* за счёт увеличения *Th1* [32]. В целом установлено, что благоприятное течение заболевания ассоциировано с повышением *IL-1 β* , *IL-8*, *IFN α* и *IFN γ* при умеренном подъеме *IL-10*. Тяжелое течение ВО сопровождается снижением продукции всех перечисленных цитокинов [33,34].

Заключение. Результаты настоящего исследования подтверждают представление о важном значении иммунопатогенеза ветряной оспы для прогнозирования возникновения, течения, исхода и осложнений инфекционного заболевания.

Список литературы:

1. Скрипченко Н.В., Фридман И.В., Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Вильниц А.А., Пульман Н.Ф., Горелин Е.Ю., Астапова А.В. Ветряная оспа в современных условиях: «тихая» эпидемия и возможности специфической профилактики. Журнал поликлиника. 2022. 10. 47-53.
2. Приходченко Н.Г. Инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы: особенности течения, клинические проявления, осложнения и возможности профилактики. Терапевтический архив. 2021. 93(11). 1401-1406. DOI 10.26442/00403660.2021.11.201192.
3. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper. 2014. Weekly Epidemiological Record. 2014. 89(25). 265-287. DOI 10.1016/j.vaccine. 2014.07.068.
4. Aschner C.B., Herold B.C. Alphaherpesvirus Vaccines. Current Issues in Molecular Biology. 2021. 41. 469-508. doi: 10.21775/cimb.041.469.
5. Oliver S.L., Zhou M., Arvin A.M. Varicella-zoster virus: molecular controls of cell fusion-dependent

- pathogenesis. Biochemical Society Transactions. 2020. 48(6). 2415-2435. DOI 10.1042/BST20190511.
6. Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Пульман Н.Ф., Горелик Е.Ю., Астапова А.В., Фридман И.В. Современный взгляд на особенности течения ветряной оспы у детей и возможности специфической профилактики. Практическая медицина. 2021. 19(2). 8-13. DOI 10.32000/2072-1757-2021-2-8-13.
 7. Wakim L.M., Woodward A., Bevan M.J. Memory T-cell persisting within the brain after local infection show functional to their tissue of residence. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010. 107. 17872 - 17879. DOI 10.1073/pnas.1010201107.
 8. Kashyap S., Shanker V. Zoster ophthalmicus with dissemination in a six year old immunocompetent child. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2014. 80. 382-382. DOI 10.4103/0378-6323.136997.
 9. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Интенсивность процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. Клиническая лабораторная диагностика. 2012. 3. 19-21.
 10. Kawai K., Gebremeskel B.G., Acosta C.J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. Bmj: british medical journal: international edition. 2014. 4(6). DOI 10.1136/bmjopen-2014-004833.
 11. Лавров В.Ф., Свитич О.А., Казанова А.С., Кинкулькина А.Р., Зверев В.В. Varicella zoster — вирусная инфекция: иммунитет, диагностика и моделирование in vivo. Журнал микробиологии. 2019. 4. 82–89. DOI 10.36233/0372-9311-2019-4-82-89.
 12. Haberthur K., Engelmann F., Park B., Barron A., Legasse A., Dewane J., Fischer M., Kerns A., Brown M., Messaoudi I. CD4 T cell immunity is critical for the control of simian varicella virus infection in a nonhuman primate model of VZV infection. Plos Pathogens. 2011. 7(11). DOI 10.1371/journal.ppat.1002367.
 13. Gabutti G., Franchi M., Maniscalco L., Stefanati A. Varicella-zoster virus: pathogenesis, incidence patterns and vaccination programs. Minerva Pediatric. 2016. 68(3). 213-25. DOI 10.2147/itt.s176383.
 14. Калинина Ю.С., Булыгин Г.В., Кузьмина Т.Ю., Тихонова Е.П. Метаболические процессы лимфоцитах больных при ветряной оспе. Журнал инфектологии. 2012. 4 (3). 42 – 45. DOI 10.22625/2072-6732-2012-4-3-42-45.
 15. Singh P., Karmacharya S., Rizyal A., Rijal A.P. HZO with retrobulbar neuritis. Nepalese Journal Ophthalmology. 2016. 8(15). 78-81. DOI 10.3126/nepjoph.v8i1.16142.
 16. Okunuki Y., Sakai J., Kezuka T., Goto H. A case of herpes zoster uveitis with severe hyphemia. BMC Ophthalmology. 2014. 14. 74. DOI 10.1186/1471-2415-14-74.
 17. Winsauer C., Kruglov A.A., Chashchina A.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Cellular sources of pathogenic and protective TNF and experimental strategies based on utilization of TNF humanized mice. Cytokine and Growth Factor Reviews. 2014. 25(2). 115–123. DOI 10.1016/j.cytogfr.2013.12.005.
 18. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. Детские инфекции. 2014. 13(4). 41–45.
 19. Якубенко А.Л., Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Кинго З.Н., Горбова И.В., Андреева И.Л., Комарова А.Я. Динамика уровня интерлейкина-6 у ВИЧ-инфицированных больных с опоясывающим герпесом. Журнал инфектологии 2015. 7(2). 83–91. DOI 10.22625/2072-6732-2015-7-2-83-91.
 20. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation — viral strategies and host response. The Journal of Microbiology. 2013. 5. 227-266. DOI 10.3402/jom.v5i0.22766.
 21. Chen J.J., Gershon A.A., Li Z., Cowles A.C., Gershon V.D. Varicella zoster virus (VZV) infects and establishes latency in enteric neurons. Journal of neurobiology. 2011. 17(6). 578-589. DOI 10.1007/s13365-011-0070-1.
 22. Gershon A.A., Chen J., Gershon M.D. Use of saliva to identify varicellazoster virus (VZV) infection of the gut. Clinical Infectious Diseases. 2015. 61. 536-44. DOI 10.1093/cid/civ320.
 23. Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Lavrov V.F. Herpes simplex virus type 2 infection during pregnancy is correlated with elevated TLR9 and TNF α expression in cervical cells. International Trends in Immunity. 2014. 2(1). 62-66.

24. Weller T.H. Intradermal vaccination against influenza. *The New England Journal of Medicine*. 2005. 352(10). 1044-1046.
25. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Вирус ветряной оспы-опоясывающего герпеса и иммунный ответ. *Российский иммунологический журнал*. 2013. 7. 1(16), 35–48.
26. Yu H., Chen R., Hong K., Bong C., Lee W., Kuo H., Yang K.D. IL-12-independent Th1 polarization in human mononuclear cells infected with varicella-zoster virus. *European Journal Immunology*. 2005. 35. 12. 3664–3672. DOI 10.1002/eji.200526258.
27. Nielsen O.H., Ainsworth M.A. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*. 2013. 369(8). 754–762. DOI 10.1056/NEJMct1209614.
28. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Иммунопатогенез инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы. *Журнал инфектологии*. 2011. 3(2). 28–32. DOI 10.22625/2072-6732-2011-3-2-28-32.
29. Lafon M., Megret F., Lafage M., Prehaud C. The innate immune facet of brain: human neurons express TLR-3 and sense viral dsRNA. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2006. 29(3). 185–194. DOI 10.1385/JMN:29:3:185.
30. Yang M., Min K., Joe E. Multiple mechanisms that prevent excessive brain inflammation. *Journal of Neuroscience Research*. 2007. 85(11). 2298–2305. DOI 10.1002/jnr.21254.
31. Скрипченко Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей [диссертация ... канд. мед. наук]. СПб.: ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздрава РФ. 2013.
32. Железникова Г.Ф., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Монахова Н.Е. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов при ветряной оспе у детей. *Инфекция и иммунитет*. 2015. 5(1). 79–84. DOI 10.15789/2220-7619-2015-1-79-84.
33. Malavige G.N., Jones L., Kamaladasa S., Wijewickrama A., Seneviratne S., Black A., Ogg G. Virallod, clinical disease severity and cellular immune responses in primary varicella zoster virus infection in Sri Lanka. *PLOS One*. 2008. 3(11), 3789. DOI 10.1371/journal.pone.0003789.
34. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н., Савина М.В. Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей. *Журнал инфектологии*. 2009. 1(4). 36–43. DOI 10.22625/2072-6732-2009-1-4-36-43.
35. Desloges N., Schubert C., Wolff M., Rahauss M. Varicella-zoster virus infection induces the secretion of interleukin-8. *Medical Microbiology Immunology*. 2008. 197 (3). 277–284. DOI 10.1007/s00430-007-0060-3.
36. Ohfu M., Mazutaki M., Inoue S., Inoue T., Yasumoto S., Ogawa A., Tomoda Y., Tsuru N., Mitsudome A. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of two patients with herpes zoster meningitis. *No to hattatsu*, 2001. 33(3). 270–275.
37. Железникова Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон. *Медицинская иммунология*. 2006. 8 (5–6). 597–614. DOI 10.15789/1563-0625-2006-5-6-597-614.
38. Kawai K., Gebremeskel B.G., Acosta C.J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014. 4(6). 1-18. DOI 10.1136/bmjopen-2014-004833.
39. Novakova L. Low numbers and altered phenotype of invariant natural killer T cells in recurrent varicella-zoster virus infection. L. Novakova, A. Lehuen, J. Novak. *Cellular Immunology*. 2011. 269 (2). 78–81. DOI 10.1016/j.cellimm.2011.04.008.
40. Banovic T. et al. Disseminated varicella infection caused by varicella vaccine strain in a child with low invariant natural killer T cells and diminished CD1d expression. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011. 204 (12). 1893–1901. DOI 10.1093/infdis/jir6600.

References:

1. Skripchenko N.V., Fridman I.V., Ivanova G.P., Vilnits A.A., Pulman N.F., Gorelik E.Yu., Astapova A.V. Chicken-pox nowadays: «silent» epidemics and possibilities of specific prophylaxis. Polyclinic. 2022. 1. 47-53. in Russian.
2. Prikhodchenko NG. Varicella-pox virus infection: features of the course, clinical manifestations, complications, and possibilities for prevention. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021. 93(11). 1401–1406. DOI 10.26442/00403660.2021.11.201192. in Russian.
3. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper. 2014. *Weekly Epidemiological Record*. 2014. 89(25). 265-287. DOI 10.1016/j.vaccine. 2014.07.068.
4. Aschner C.B., Herold B.C. Alphaherpesvirus Vaccines. *Current Issues in Molecular Biology*. 2021. 41. 469-508. DOI 10/21775/cimb.041.469.
5. Oliver S.L., Zhou M., Arvin A.M. Varicella-zoster virus: molecular controls of cell fusion-dependent pathogenesis. *Biochemical Society Transactions*. 2020. 48(6). 2415-2435. DOI 10.1042/BST20190511.
6. Skripchenko E. Yu., Ivanova G. P., Skripchenko N.V., Vilnitz A.A., Pulman N.F., Gorelik E. Yu., Astapova A.V., Fridman I.V. Modern view on the features of varicella in children and the possibility of specific prevention. *Practical medicine*. 2021. 19(2). 8-13. DOI 10.32000/2072-1757-2021-2-8-13. in Russian.
7. Wakim L.M., Woodward A., Bevan M.J. Memory T-cell persisting within the brain after local infection show functional to their tissue of residence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010. 107. 17872 - 17879. DOI 10.1073/pnas.1010201107.
8. Kashyap S., Shanker V. Zoster ophthalmicus with dissemination in a six year old immunocompetent child. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2014. 80. 382. DOI 10.4103/0378-6323.136997.
9. Nagoyev B.S., Kambabatchokova Z.A. The intensity of processes of li-poperoxidant defence in patients viral herpes infection. *Klinicheskieskaa laboratornaya diagnostika*. 2012. 3.19-21. in Russian.
10. Kawai K., Gebremeskel B.G., Acosta C.J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *Bmj: british medical journal: international edition*. 2014. 4(6). DOI 10.1136/bmjopen-2014-004833.
11. Lavrov V.F., Svitich O. A., Kazanova A.S., Kinkulkina A.R., Zverev V.V. Varicella zoster virus infection: immunity, diagnosis and modelling in vivo. *Microbiology*. 2019. 4. 82–89. DOI 10.36233/0372-9311-2019-4-82-89. in Russian.
12. Habberthur K., Engelmann F., Park B., Barron A., Legasse A., Dewane J., Fischer M., Kerns A., Brown M., Messaoudi I. CD4 T cell immunity is critical for the control of simian varicella virus infection in a nonhuman primate model of VZV infection. *Plos Pathogens*. 2011. 7(11). DOI 10.1371/journal.ppat.1002367.
13. Gabutti G., Franchi M., Maniscalco L., Stefanati A. Varicella-zoster virus: pathogenesis, incidence patterns and vaccination programs. *Minerva Pediatr*. 2016. 68(3). 213-25. DOI 10.2147/itt.s176383.
14. Tichonova Yu.S., Buligin G.V., Kuzmina T.Yu., Tichonova E.P. Metabolic processes in limfocytes of pathients with varicella zoster infections. *Journal Infectology*. 2012. 4(3). 42-45. DOI 10.22625/2072-6732-2012-4-3-42-45. in Russian.
15. Singh P., Karmacharya S., Rizyal A., Rijal A.P. HZO with retrobulbar neuritis. *Nepalese Journal Ophthalmology*. 2016. 8(15). 78-81. DOI 10.3126/nepjoph.v8i1.16142.
16. Okunuki Y., Sakai J., Kezuka T., Goto H. A case of herpes zoster uveitis with severe hyphemia. *BMC Ophthalmology*. 2014. 14. 74. DOI 10.1186/1471-2415-14-74.
17. Winsauer C., Kruglov A.A., Chashchina A.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Cellular sources of pathogenic and protective TNF and experimental strategies based on utilization of TNF humanized mice. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2014. 25(2). 115–123. DOI 10.1016/j.cytogfr.2013.12.005.
18. Levina A.S., Babachenc I.V. Persistent Infection in Frequent and Prolonged ill Children, Possibilities of Etiopathogenetic Therapy *Detskii Infektsii*. 2014. 13(4). 41–45. in Russian.
19. Yakubenko A.L., Yakovlev A.A., Musatov V.B., Kingo Z.N., Gorbova I.V., Andreeva I.L., Komarova A.Y. The dynamics of interleukin-6 level in HIV-infected patients with herpes zoster. *Journal Infectology*. 2015;7(2):83-91. DOI 10.22625/2072-6732-2015-7-2-83-91. in Russian.

20. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation — viral strategies and host response. *The Journal of Microbiology*. 2013. 5. 227-266. DOI 10.3402/jom.v5i0.22766.
21. Chen J.J., Gershon A.A., Li Z., Cowles A.C., Gershon V.D. Varicella zoster virus (VZV) infects and establishes latency in enteric neurons. *Journal of neurobiology*. 2011. 17(6). 578-589. DOI 10.1007/s13365-011-0070-1.
22. Gershon A.A., Chen J., Gershon M.D. Use of saliva to identify varicellazoster virus (VZV) infection of the gut. *Clinical Infectious Diseases*. 2015. 61. 536-44. DOI 10.1093/cid/civ320.
23. Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Lavrov V.F. Herpes simplex virus type 2 infection during pregnancy is correlated with elevated TLR9 and TNF α expression in cervical cells. *International Trends in Immunity*. 2014. 2(1). 62-66.
24. Weller T.H. Intradermal vaccination against influenza. *The New England Journal of Medicine*. 2005. 352(10). 1044-1046.
25. Zheleznikova G. F., Skripchenko N.V., Skripchenko E. Y. Varicella-zoster and immune response. *Russian journal of immunology*. 2013. 7. 1(16), 35–48. in Russian.
26. Yu H., Chen R., Hong K., Bong C., Lee W., Kuo H., Yang K.D. IL-12-independent Th1 polarization in human mononuclear cells infected with varicella-zoster virus. *European Journal Immunology*. 2005. 35. 12. 3664–3672. DOI 10.1002/eji.200526258.
27. Nielsen O.H., Ainsworth M.A. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*. 2013. 369(8). 754–762. DOI 10.1056/NEJMct1209614.
28. Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V. Immunopathogenesis of infectious-inflammatory diseases of central nervous system. *Journal Infectology*. 2011; 3(2): 28-32. DOI 10.22625/2072-6732-2011-3-2-28-32. in Russian.
29. Lafon M., Megret F., Lafage M., Prehaud C. The innate immune facet of brain: human neurons express TLR-3 and sense viral dsRNA. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2006. 29(3). 185–194. DOI 10.1385/JMN:29:3:185.
30. Yang M., Min K., Joe E. Multiple mechanisms that prevent excessive brain inflammation. *Journal of Neuroscience Research*. 2007. 85(11). 2298–2305. DOI 10.1002/jnr.21254.
31. Skripchenko E.Yu. Neurological complications and prognosis of their development in children with chickenpox [dissertation ... Candidate of Medical Sciences]. St. Petersburg: SBOU VPO "Senkt-Peterburg State Pediatric Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. in Russian.
32. Zheleznikova G.F., Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Y., Monakhova N.E. Clinical significance of cytokines serum levels in children with chicken pox. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*, 2015. 5 (1), 79–84. DOI 10.15789/2220-7619-2015-1-79-84. in Russian.
33. Malavige G.N., Jones L., Kamaladasa S., Wijewickrama A., Seneviratne S., Black A., Ogg G. Virallload, clinical disease severity and cellular immune responses in primary varicella zoster virus infection in Sri Lanka. *PLOS One*. 2008. 3(11), 3789. DOI 10.1371/journal.pone.0003789.
34. Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N., Savina M.V. Modern features of varicella encephalitis in children. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2009, vol. 1, no. 4, pp. 36–43. DOI 10.22625/2072-6732-2009-1-4-36-43. in Russian.
35. Desloges N., Schubert C., Wolff M., Rahaus M. Varicella-zoster virus infection induces the secretion of interleukin-8. *Medical Microbiology Immunology*. 2008. 197 (3). 277–284. DOI 10.1007/s00430-007-0060-3.
36. Ohfu M., Mazutaki M., Inoue S., Inoue T., Yasumoto S., Ogawa A., Tomoda Y., Tsuru N., Mitsudome A. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of two patients with herpes zoster meningitis. *No to hattatsu*, 2001. 33(3). 270–275.
37. Zheleznikova G.F. In infection and immunity: strategies from both sides. *Medical Immunology*. 2006. 8(5-6). 597-614. DOI 10.15789/1563-0625-2006-5-6-597-614. in Russian.
38. Kawai K., Gebremeskel B.G., Acosta C.J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014. 4(6). 1-18. DOI 10.1136/bmjopen-2014-004833.

39. Novakova L. Low numbers and altered phenotype of invariant natural killer T cells in recurrent varicella-zoster virus infection. L. Novakova, A. Lehuen, J. Novak . Celular Immunology. 2011. 269 (2). 78–81. DOI 10.1016/j.cellimm.2011.04.008. in Russian.
40. Banovic T. et al. Disseminated varicella infection caused by varicella vaccine strain in a child with low invariant natural killer T cells and diminished CD1d expression. The Journal of Infectious Diseases. 2011. 204 (12). 1893–1901. DOI 10.1093/infdis/jir660.

doi : 10.52485/19986173_2023_3_89

УДК 616.8-008.9:615.2

^{1,2} Шнайдер Н.А., ¹ Гречкина В.В., ² Петрова М.М., ¹ Насырова Р.Ф.
**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВАЛЬПРОАТ-ИНДУЦИРОВАННОГО
 МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

¹ *Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3, Россия;*

² *Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Россия*

Цель: Обновить уровень знаний неврологов и терапевтов об особенностях клинической картины метаболического синдрома (МС), вызванного приемом вальпроевой кислоты (ВК).

Материалы и методы. Обзор проводился по базам данных PubMed, Web of Science, Springer, Google Scholar и e-Library.

Результаты. Риск развития ВК-индуцированного МС зависит дозы и длительности приема ВК, а также от генетической предрасположенности. Эта нежелательная реакция (НР) значительно ухудшает качество жизни пациентов, которые получают ВК длительно. Помимо увеличения веса и инсулинорезистентности, ВК-индуцированный МС сопровождается дислипидемией, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Изменения метаболома у пациентов, длительно получающих ВК, включают совокупность изменений уровня метаболических биомаркеров в биологических жидкостях и различных органах и тканях организма, включая пептиды, липиды, аминокислоты, нуклеиновые кислоты, углеводы, биогенные амины, витамины и минералы. Такие изменения метаболома могут существенно влиять не только на фенотип заболевания, но также на ожидаемый терапевтический ответ на ВК и на посттрансляционные процессы, включая вторичные изменения транскриптома и протеома у пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами.

Заключение. Проблема ВК-индуцированного МС является важной междисциплинарной проблемой неврологии и терапии, требующей персонализированного подхода к прогнозированию и ранней диагностики с целью повышения безопасности психофармакотерапии и улучшения качества жизни пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами.

Ключевые слова: вальпроевая кислота, нежелательная реакция, лекарственно-индуцированный метаболический синдром, персонализированная медицина.

^{1,2} Shnayder N.A., ¹ Grechkina V.V., ² Petrova M.M., ¹ Nasyrova R.F.
CLINICAL PATTERN OF VALPROATE-INDUCED METABOLIC SYNDROME

¹ *Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, 3 Bekhtereva St., St. Petersburg, Russia, 192019;* ² *V.F. Voino-Yasenetsky State Medical University, 1 Partizan Zheleznyk Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022*

Aim. Update the level of knowledge of neurologists and therapists about the features of the clinical pattern of metabolic syndrome (MS) caused by taking valproic acid (VPA).

Materials and methods. The review was conducted on the databases PubMed, Web of Science, Springer, Google Scholar and e-Library.

Results. The risk of developing VPA-induced MS depends on the dose and duration of taking VPA, as well as on genetic predisposition. This ADR significantly worsens the quality of life of patients who receive VPA for a long time. In addition to weight gain and insulin resistance, VPA-induced MS is accompanied by dyslipidemia, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Changes in the metabolome in patients receiving VPA for a long time include a set of changes in the level of metabolic biomarkers in biological fluids and various organs and tissues of the body, including peptides, lipids, amino acids, nucleic acids, carbohydrates, biogenic amines,

vitamins and minerals. Such changes in the metabolome can not only significantly affect the phenotype of the disease, but also the expected therapeutic response to VPA and significantly affect posttranslational processes, including secondary transcriptome and proteome changes in patients with neurological diseases and mental disorders.

Conclusion. *The problem of VPA-induced MS is an important interdisciplinary problem of neurology and therapy, requiring a personalized approach to prognosis and early diagnosis in order to increase the safety of psychopharmacotherapy and improve the quality of life of patients with neurological diseases and mental disorders.*

Key words: *valproic acid, adverse drug reaction, drug-induced metabolic syndrome, personalized medicine.*

Прогнозирование и ранняя диагностика нежелательных реакций (НР) фармакотерапии нуждается в активизации усилий практикующих врачей. В связи с этим 05 мая 2023 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации рекомендовало заявителям регистрации и производителям лекарственных средств (ЛС) внести изменения в инструкцию препаратов, содержащих в качестве действующего (активного) соединения вальпроовую кислоту (ВК) [1]. Как известно, ВК ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 2-пропилвалериановая кислота) является психотропным ЛС, которое применяют при лечении многих неврологических заболеваний и психических расстройств. Как правило, применение ВК длительно, что повышает риск развития ВК-индуцированного метаболического синдрома (МС) [2]. Однако до настоящего времени нет единых персонализированных подходов к прогнозированию рисков, профилактике и коррекции ВК-индуцированного МС и алгоритмов принятия решений для практикующего врача (невролога, психиатра, клинического фармаколога, терапевта), которые могли бы облегчить трансфер результатов фундаментальных (доклинических) и клинических исследований токсических метаболитов ВК в реальную клиническую практику и реализацию нормативных документов на уровне учреждений здравоохранения.

Как известно, МС объединяет набор патологических клинических и метаболических данных, описывающих ключевые звенья в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. МС включает висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, высокое артериальное давление (АД), повышенное содержание триглицеридов (ТГ) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови [3, 4]. Критерии МС являются: окружность талии: мужчины > 102 см, женщины > 88 см (исключение: критерии International Diabetes Federation (IDF): мужчины > 94 см, женщины > 80 см) [5]; АД: $\geq 130/\geq 85$ мм рт. ст. [6]; уровень ЛПВП в сыворотке крови < 40 мг/дл (1,04 ммоль/л); уровень ТГ в сыворотке крови ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) [6]; уровень глюкозы в сыворотке крови натощак ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л; (исключение: критерии Adult Treatment Panel (АТРП): ≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л)) [7].

В общей популяции МС ассоциируется с повышенным относительным риском развития сахарного диабета и повышенным риском ишемической болезни сердца, инсульта и преждевременной смерти [8]. Согласно АТРП [7], распространенность МС составляет 18,4% среди мужчин и 14,4% среди женщин в Европе, 28,8% среди мужчин и 31,8% среди женщин в странах Южной Азии, в то время как среди общей популяции этот показатель составляет 15,7% в Тайване, 23,7% в США [9]. В России распространенность МС составляет 20% и более у лиц репродуктивного возраста, а у лиц старше 60 лет – около 47% (при этом у женщин он встречается в 2,4 раза чаще) [10, 11].

Лекарственно индуцированный МС – это совокупность таких состояний, как: абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия, гипергликемия, высокое АД, возникающих на фоне приема лекарственных средств (ЛС) [12]. Лекарственно-индуцированный МС может быть ассоциирован с различными лекарственными препаратами, включая психотропные лекарства [13]. Среди психотропных ЛС наиболее частой причиной развития ЛС-индуцированный МС являются препараты ВК и антипсихотики [14, 15] (Рис. 1).

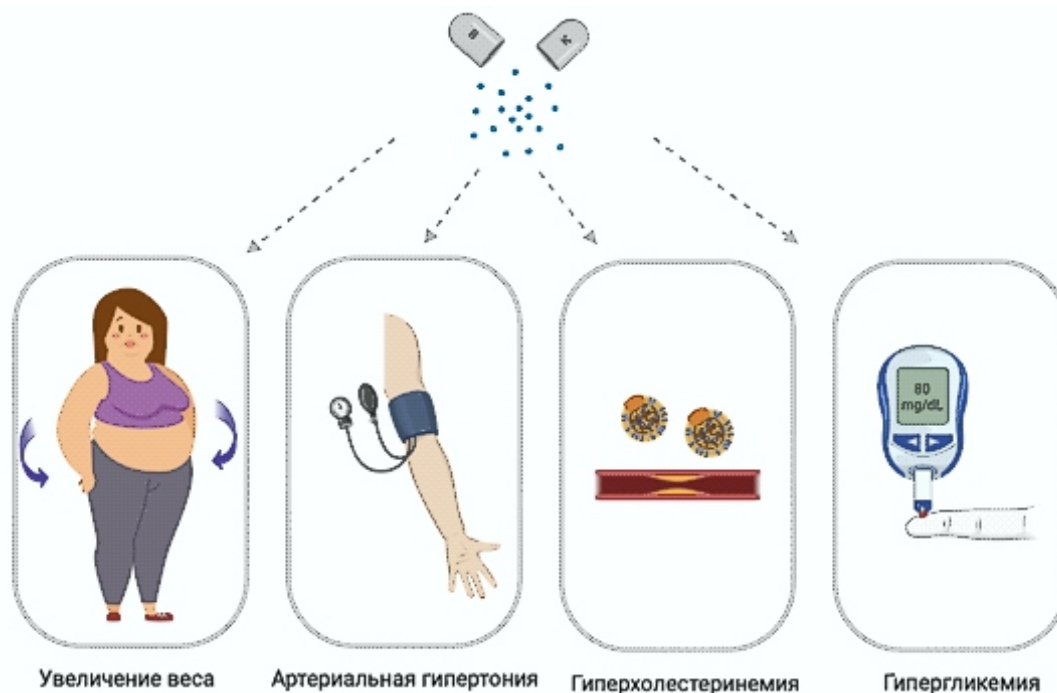


Рис. 1. Клиническая картина вальпроат-индуцированного метаболического синдрома (адаптировано авторами из [<https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499>] [54]).

Кроме того, риск развития ВК-индуцированного МС зависит дозы и длительности приема вальпроатов, а также от генетической предрасположенности. Эта НР значительно ухудшает качество жизни пациентов, которые получают вальпроаты длительно. С этой позиции, актуальной проблемой являются как прогнозирование и профилактика развития ВК-индуцированного МС, так и его ранняя диагностика. Значительное увеличение веса является одной из наиболее частых проблем (10-70%) при применении ВК, как у детей, так и у взрослых. Кроме того, длительное применение ВК ассоциировано с повышением уровня инсулина в плазме, развитием инсулинорезистентности, особенно в подгруппе детей и женщин. Помимо увеличения веса и инсулинорезистентности, ВК-индуцированный МС сопровождается дислипидемией, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа [16, 17].

Целью настоящего обзора является обновление знаний неврологов об особенностях клинической картины МС, вызванного препаратами, содержащими ВК.

Вальпроат-индуцированное увеличение веса. ВК-индуцированное увеличение веса, также известное как центральное ожирение, характеризуется избыточным накоплением жира в области живота и связано с повышенным риском метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Процент жира в организме и соотношение объема талии к объему бедер статистически достоверно различаются между полами: у женщин выше процент жира в организме и ниже соотношение объема талии к объему бедер. Особенности абдоминального ожирения, связанного с приемом ВК, являются: увеличение массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии; увеличение количества жира в области живота, измеряемое окружностью талии или отношением талии к бедрам; инсулинорезистентность, которая может способствовать развитию абдоминального ожирения.

Результаты ранее проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что увеличение веса чаще встречается у женщин с эпилепсией, получающих ВК, чем у мужчин [18]. Поэтому пол можно считать одним из немодифицированных факторов риска [18]. У пациентов женского пола дополнительным фактором риска ВК-индуцированного увеличения веса являются: молодой возраст (увеличение веса чаще наблюдается у девочек постпубертатного возраста, принимающих ВК, а также у пациентов, получающих ВК в период полового созревания, если эпилепсия и терапия продолжают во взрослом возрасте) [19]. У девочек-подростков ВК-индуцированное увеличение веса имеет не только серьезные психологические последствия, но также может стать причиной развития

важных эндокринологических отклонений и снижения комплаентности к противоэпилептической терапии. Механизм, посредством которого ВК может вызывать увеличение веса, является предметом дискуссии. Были выдвинуты различные гипотезы для объяснения влияния ВК на увеличение веса: дисрегуляция гипоталамической системы, влияние на уровень адипокинов; гиперинсулинемия; инсулинорезистентность [20].

Так, экспериментальные данные показали, что ВК может вызывать дисрегуляцию гипоталамической системы [21]. Эта гипотеза может быть объяснена усилением передачи гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в гипоталамической оси. Она подтверждается исследованиями, что у пациентов с эпилепсией, получавших ВК, которые сообщали об увеличении веса, на фоне усиления аппетита и утоления его высококалорийной пищей и/или высококалорийными напитками [20].

Другая гипотеза заключается в том, что ВК может вызывать увеличение веса путем изменения экспрессии генов адипокинов, которые экспрессируются в головном мозге (гипофизе). Эти гены кодируют нейропептиды, участвующие в центральном энергетическом метаболизме, такие как резистин и фактор жировой ткани, индуцированный голоданием (также известный как ангиопоэтин-подобный белок 4), которые стали основными мишенями ВК, связанными с этиологией ожирения, синтезом лептина и развитием инсулинорезистентности [22]. Хотя ВК может изменять экспрессию генов в гипоталамусе *in vitro* [23], неясно, оказывает ли ВК такие эффекты *in vivo* [20]. ВК может оказывать влияние на адипокины, высвобождаемые жировой тканью, такие как адипонектин, лептин, растворимый рецептор лептина, и грелин [20]. ВК может увеличивать экспрессию матричной рибонуклейновой кислоты (мРНК) адипонектин-связывающих рецепторов (adipoR1), в клеточной линии гепатомы человека HepG2 [24]. Поскольку известно, что экспрессия мРНК адипонектина снижается после лечения ВК *in vivo* [25], повышенная экспрессия мРНК adipoR1 в клетках печени, возможно, представляет собой благоприятную реакцию, уравнивающую подавленную секрецию адипонектина из адипоцитов. Изменения в этом балансе экспрессии рецептора/лиганда могут способствовать изменениям в окислении жирных кислот и развитию инсулинорезистентности при ВК-индуцированном увеличении веса.

Инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность – это патологическое состояние, при котором клетки нормально не реагируют на инсулин [26]. Инсулин – гормон, который облегчает транспортировку глюкозы из крови в клетки, тем самым уменьшая уровень глюкозы в крови. Инсулин выделяется поджелудочной железой в ответ на углеводы, потребляемые в рационе. При инсулинорезистентности высокий уровень инсулина не оказывает ожидаемого влияния на транспорт глюкозы и уровень сахара в крови [27]. Инсулинорезистентность может быть вызвана различными факторами, включая ожирение, малоподвижный образ жизни, диету с высоким содержанием жиров и некоторыми заболеваниями, такими как синдром поликистозных яичников, а также, как НР при длительном приеме ВК [28].

Механизмы, с помощью которых ВК вызывает инсулинорезистентность, еще не до конца изучены, но предполагается, что они опосредуются несколькими факторами. Было показано, что ВК усиливает окислительный стресс, воспаление и стресс эндоплазматического ретикулума, все из которых могут способствовать развитию инсулинорезистентности [29]. Кроме того, было установлено, что ВК увеличивает экспрессию генов CEBP Alpha и SOCS-3, CEBP Alpha и 3T3-L1, участвующих в развитии инсулинорезистентности [30]. Также выявлено, что ВК подавляет глюконеогенез и экспрессию глюкагона, а также вызывает гистопатологические изменения в поджелудочной железе и печени [31]. Результаты других исследований дают противоречивые выводы, в том числе высказана гипотеза об антидиабетической роли ВК при сахарном диабете 2 типа путем модуляции инсулиновой сигнализации и глюконеогенеза, опосредованного белком вилочковой железы O1. Поскольку ВК является хорошо зарекомендовавшим себя ЛС, подробные молекулярные механизмы настоящих результатов могут быть изучены для возможного нового клинического применения вальпроатов [31]. Важно отметить, что связь между ВК и инсулинорезистентностью пока не является окончательной, поскольку имеются исследования, в которых связь между приемом вальпроатов и развитием инсулинорезистентности не доказана [32]. Необходимо дальнейшее исследование данного вопроса.

Артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия – синдром повышения систолического АД от 140 мм рт. ст. и выше, и одновременно или самостоятельно – диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. [33]

Артериальная гипертензия является одной из основных причин смертности и влияет на финансовое бремя системы здравоохранения в мире [34]. Имеется множество исследований, которые дают противоречивые результаты в отношении влияния ВК на развитие артериальной гипертензии.

В экспериментах на животной модели было показано, что ВК снижает АД у спонтанно гипертензивных крыс и предотвращает артериальную гипертензию, вызванную высокожировой диетой [35]. Известно, что ВК обладает широким механизмом действия, включая блокирование потенциал-зависимых натриевых каналов, увеличение ГАМК и ингибирование глутамата/ N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) рецепторов, опосредующих возбуждение нейронов. Также, ВК может влиять на внеклеточный путь киназы, связанной с сигналом (extracellular signal-related kinase (ERK)) [15]. Ангиотензин приводит к повышению АД путем активации ERK-пути в сосудах гладкомышечных клетках [35, 36]. С другой стороны, было показано, что под действием ангиотензина происходит фосфорилирование и активация ERK. Поскольку ВК может вызывать снижение фосфорилирования ERK, за этим может последовать уменьшение сердечного фиброза, вызванного ангиотензином. Поэтому возможно, что ВК также снижает АД за счет уменьшения фосфорилирования ERK. Однако, необходимы дальнейшие изучения данного механизма влияния ВК на уменьшение фосфорилирования ERK и снижение АД [37].

Кроме того, ВК действует как прямой ингибитор деацетилазы гистонов. Гиперацетилирование остатков лизина на гистонах способствует расслаблению дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и позволяет увеличить транскрипцию генов [14]. Длительное ингибирование деацетилазы гистонов при применении ВК, независимо от ответа на АД, уменьшает гипертрофические, провоспалительные и гипертензивные реакции путем снижения реактивных форм кислорода и экспрессии рецептора ангиотензина II типа 1 в сердце, демонстрируя важность неконтролируемой активности деацетилазы гистонов при артериальной гипертензии [38]. Также имеются зарегистрированные случаи повышения АД после начала терапии вальпроатами [39].

Гиперхолестеринемия. Гиперхолестеринемия является фактором риска развития атеросклероза [40]. Общий холестерин увеличивает риск развития ишемической болезни сердца в 2.52 – 3.20 раз в репродуктивном возрасте [41]. Несколько исследований также показали, что у людей с эпилепсией повышается смертность от атеросклероза [42, 43]. Влияние ВК на сывороточный уровень общего холестерина до сих пор остается предметом споров. Существует значительное изменение в профилях липидов, липопротеинов и аполипопротеинов. Ряд исследований продемонстрировали, что у пациентов, длительно принимающих ВК, нет никаких изменений липидного профиля, индуцированного этим антиконвульсантом [42].

Наконец, некоторые исследования показывают эффект снижения сывороточного уровня общего холестерина при длительной терапии вальпроатами [44]. Снижение общего уровня холестерина при длительном использовании ВК может быть вызвано повышением активности некоторых органов/органелл, которые также способствуют метаболизму холестерина. Так как ВК может ингибировать окислительный стресс в эндоплазматическом ретикулуме через путь гликогенсинтазы киназы 3/β, это может влиять на регулирование метаболизма холестерина и запуску механизмов атерогенеза [42].

С другой стороны, показано, что ВК может повышать уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП после 12 месяцев применения [45]. Среднее значение толщины интима-медиа сонной артерии у пациентов с эпилепсией, получавших ВК, было выше, чем у здоровых людей. Это также доказывает, что ВК может способствовать развитию атеросклероза [46].

Механизм изменения липидного профиля под влиянием ВК и риск развития ВК-индуцированной холестеринемии недостаточно изучены. Возможный механизм может быть связан с ВК-индуцированной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, что приводит к нарушению транспорта липидов и липогенеза [47].

Гипергликемия. ЛС-индуцированная гипергликемия является глобальной проблемой, так как увеличивает риск микрососудистых и макрососудистых осложнений, инфекций, метаболической комы и даже смерти [48]. ВК ингибирует диацетилазу гистонов класса I (HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8) и класса IIa (HDAC4, HDAC5 и HDAC7), что приводит к увеличению ацетилирования гистонов H2, H3 и H4, которые изменяют экспрессию связанных с ними генов [15].

Недавно было исследовано использование ВК при различных заболеваниях в качестве стратегии повторного применения клинически одобренных ЛС. С другой стороны, имеются сообщения о том, что ВК снижает уровень глюкозы в крови и отложение жира в жировой ткани и печени мышей и крыс, а гистондиацетилазы классов I, и IIa, по-видимому, участвуют в контроле сигнализации глюконеогенеза и выработки инсулина. С другой стороны, ВК может уменьшить микрососудистые осложнения сахарного диабета [49], что требует изучения механизма этого лекарственного ответа на препараты ВК.

Таким образом, ВК-индуцированный МС является важной междисциплинарной проблемой здравоохранения. Однако, многие годы НР не указывалась в клиническом диагнозе, как и отсутствовала персонализированная стратегия диагностики и прогнозирования ВК-индуцированного МС. Традиционно лабораторная диагностика ВК-индуцированного МС и оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний включает анализ биомаркеров крови (сыворотки или плазмы), включая общий холестерин, ТГ, HDL-C, LDL-C, инсулин и С-пептид [50]. Метаболическая перегрузка у пациентов, длительно получающих ВК, вызывает окислительный стресс, при котором нарушается баланс между производством и инактивацией реактивных форм кислорода. Эти вещества играют важную роль во многих физиологических системах, но в условиях повышенного окислительного стресса они способствуют клеточной дисфункции [51]. Окислительный стресс может играть важную роль в проявлениях, связанных с ВК-индуцированным МС (атеросклероз, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность [51]).

Таблица 1.

Потенциальные биомаркеры сыворотки и плазмы крови вальпроат-индуцированного метаболического синдрома

Биомаркер	Справочные значения	Изменение показателей метаболизма	Симптом
Углеводы			
Глюкоза	$7,19 \pm 0,94$ ммоль/л	Спорный	Инсулинорезистентность; Гиперинсулинемия
Кислоты			
Мочевая кислота	$335,67 \pm 94,77$ ммоль/л	Спорный	Спорный
Гормоны			
Адипонектин	13 086,6 – 14 196,7 нг/мл	Низкий	Инсулинорезистентность
Хемерин	Нет данных	Высокий	Ишемическая болезнь сердца
Грелин	$110,2 \pm 41,23$ пг/мл	Высокий	Ожирение
Инсулин	0,85 – 1,7 ммоль/л.	Высокий	Инсулинорезистентность
Лептин	8,54 – 14,4 нг/мл	Высокий	Инсулинорезистентность; Лептиновая резистентность
Оментин	$140,19 \pm 7,35$ нг/мл	Нормальный	Спорный
Паратиреоидный гормон	15 – 65 пг/мл	Высокий	Сердечно-сосудистые заболевания
Тестостерон	Нет данных	Спорный	Ожирение

Тиреоидный стимулирующий гормон	0.4 – 5.5 мIU/мл	Спорный	Сердечно-сосудистые заболевания
<i>Другие органические соединения</i>			
Билирубин прямой и общий	2.5 – 9 ммоль/л	Высокий	Спорный
<i>Белки</i>			
Связывающий жирные кислоты белок адипоцитов	Нет данных	Высокий	Ожирение; Кардиометаболические нарушения
С-пептид	1.1 – 0.9 нг/мл	Спорный	Связанные с инсулином заболевания
CD40 лиганд	N/A	Низкий	Ишемическая болезнь сердца
Цистатин С	0.5 – 0.89 ± 0.23 мг/л	Высокий	Кардиометаболические нарушения
Ферритин	M 20 – 250 мкг/л, F 10 – 120 мкг/л	Спорный	Оксидативный стресс; Кардиометаболические нарушения
Фибриноген	0.53 – 1.6 г/л	Низкий	Кровотечение
Фактор роста фибробластов 21	107.44 ± 18.07 – 204.19 ± 53.57 пг/мл	Высокий	Ожирение; Каротидный атеросклероз
Хемоаттрактант моноцитов протеин-1	Нет данных	Спорный	Ишемическая болезнь сердца
Ингибитор активатора плазминогена-1	Нет данных	Низкий	Профибринолитический эффект
Ретинол-связывающий белок 4	6-400.0 нг/мл	Низкий	Спорный
Фактор некроза опухоли-а	< 8.1 пг/мл	Спорный	Ишемическая болезнь сердца
Нейропептид Y	16 нМ	Высокий	Гиперинсулинемия
<i>Липиды</i>			
Окисленный липопротеин низкой плотности	26 – 117 IU/л	Спорный	Кардиометаболические нарушения
Холестерин	3 – 6 ммоль/л	Спорный	Спорный
Аполипопротеин А1	0.99 ± 0.29 г/л	Низкий	Спорный
Аполипопротеин В	0.97 – 0.09 г/л	Низкий	Спорный
Свободные жирные кислоты	M 8.3 – 10.9 мг/мл, F 11.4 – 13.6 мг/мл	Высокий	Инсулинорезистентность
ЛПВП	2.89 – 0.23 ммоль/л	Низкий	Инсулинорезистентность
ЛПНП	0.94 ± 0.23 ммоль/л	Низкий	Спорный

Триглицериды	3.19 – 0,21 ммоль/л	Высокий	Дислипидемия, ожирение
Ферменты			
Супероксид-дисмутаза	1200 – 2000 U/г	Низкий	Оксидативный стресс; Воспаление
Гамма-глутамил трансфераза	М 10 – 71 U/л, F 6 – 42 U/л	Высокий	Оксидативный стресс; Воспаление
Липопротеин-ассоциирован- ная фосфолипаза А	< 200 мг/мл	Спорный	Спорный
Амилаза	28 – 85 U/л	Спорный	Спорный
Витамины			
Витамин D	30 – 100 мг/мл	Низкий	Сердечно-сосудистые заболевания
Витамин E	5.00 – 18.00 мг/мл	Низкий	Оксидативный стресс
Прочие			
Лиганд CD40	Нет данных	Высокий	Сердечно-сосудистые заболевания; Сахар- ный диабет

Примечание: (адаптировано авторами из [<https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499>] [54]).

Таблица 2.

Потенциальные мочевые биомаркеры вальпроат-индуцированного метаболического синдрома

Биомаркер	Справочные значения	Изменения в МС	Симптомы МС
Углеводы			
Глюкоза	0 – 0.8 ммоль/л	Высокий	Инсулинорезистентность
Мальтитол	Нет данных	Высокий	Инсулинорезистентность
Аминокислоты			
Ароматические аминокислоты	Нет данных	Высокий	Сахарный диабет 2 тип
Гистидин	52 – 162 ммоль/мл	Низкий	Артериальная гипертония
Триптофан	0.4 – 1.4 мг	Высокий	Сердечно-сосудистые за- болевания
Органические кислоты			
Салицилуровая кислота	Нет данных	Высокий	Ожирение
4-гидроксифенилпировино- градная кислота	Нет данных	Высокий	Инсулинорезистентность

Примечание: (адаптировано авторами из [<https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499>] [54]).

Известно, что метаболом представляет совокупность химических веществ с небольшими молекулами в организме, но также функциональное состояние организма и обеспечивает многогранное считывание совокупной активности эндогенных (клеточных) и экзогенных (экологических) процессов [52]. Изменения метаболома у пациентов, длительно получающих ВК, включают совокупность изменений уровня

метаболических биомаркеров в биологических жидкостях и различных органах и тканях организма, включая пептиды, липиды, аминокислоты, нуклеиновые кислоты, углеводы, биогенные амины, витамины и минералы. Такие изменения метаболома могут не только существенно влияет на фенотип заболевания, но также на ожидаемый терапевтический ответ на ВК и существенно влияет на посттрансляционные процессы, включая вторичные изменения транскриптома и протеома у пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами. Некоторые компоненты метаболома и при приеме ВК быстро и заметно колеблется в зависимости от воздействия биологических и экологических факторов. Факторы, которые, как известно, влияют на метаболом включают транскриптом, который включает набор всех транскриптов, синтезированных одной клеткой или группой клеток, включая некодирующую рибонуклеиновую кислоту (РНК); протеом, представляющий собой набор белков организма, вырабатываемого клеткой, тканью или организмом; и геном, а именно набор наследственных факторов [14], а также возраст, пол, лекарства, диета, время суток, менструальный цикл, стресс. В зависимости от изменений метаболома у пациента, принимающего ВК, может развиваться (или нет) ВК-индуцированный МС. Возможность прогнозирования и ранней диагностики ВК-индуцированного МС реализуется путем исследования кровяных и мочевых метаболических биомаркеров [53], что представляет несомненный клинический интерес. Хотя, следует признать, что активный скрининг ВК-индуцированного МС нуждается в дальнейшем развитии и более широком применении в реальной клинической практике.

Можно выделить три типа развития ВК-индуцированного МС, основанных на отсутствии или присутствии кровяных (сывороточных и/или плазменных) и мочевых биомаркеров у пациентов, которые длительно получают вальпроаты (3 месяца и более): определенный, вероятный и возможный (Рисунок 2) [54].

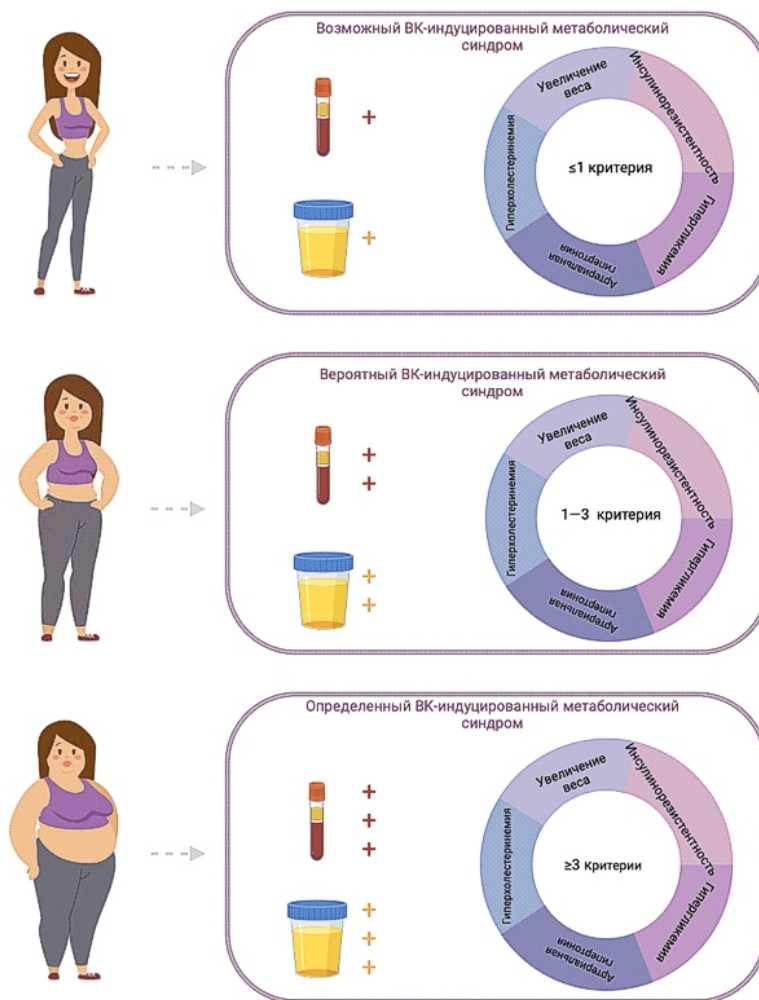


Рис. 2. Алгоритм персонализированного подхода к диагностике вальпроат-индуцированного метаболического синдрома (адаптировано авторами из [https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499])

[54]).

Критерии возможного ВК-индуцированного МС: отсутствие клинических критериев МС по классификации (АТРИИ, АТРИИ-А или IDF) после 3 или более месяцев приема ВК; длительное использование терапии ВК (моно- или политерапия) в течение 3-х или более месяцев; наличие одного кровяного (плазмы и сыворотка) или одного мочевого биомаркера ВК-индуцированного МС или их отсутствие [54].

Критерии вероятного ВК-индуцированного МС: наличие одного-трех клинических критериев МС в соответствии с классификациями (АТРИИ, АТРИИ-А или IDF) после 3 или более месяцев приема ВК; длительное использование терапии ВК (моно- или политерапия) в течение 3-х или более месяцев; наличие от одной до трех кровяных (плазмы и сыворотки) или от одного до трех мочевых биомаркеров ВК-индуцированного МС [54].

Критерии определенного ВК-индуцированного МС: наличие трех или более клинических критериев МС в соответствии с критериями классификации (АТРИИ, АТРИИ-А или IDF) после 3 или более месяцев приема ВК; длительное использование терапии ВК (моно- или политерапия) в течение 3-х или более месяцев; наличие трех или более кровяных (плазмы и сыворотки) и трех или более мочевых биомаркеров ВК-индуцированного МС [54].

Кроме того, в изменении метаболома у пациентов, длительно принимающих вальпроаты, важную роль играет генетическая предрасположенность как к развитию ВК-индуцированного МС, так и к развитию некоторых его компонентов, включая увеличение веса, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию и гипергликемию. Изучая генетические предикторы ВК-индуцированного МС на начальном этапе своего развития, на основании результатов ранее проведенных исследований и информации в открытых базах данных можно «широкими мазками» изобразить вклад наиболее изученных кандидатных генов, которые, вероятно, ассоциированы с высоким риском развития ВК-индуцированного МС (Рисунок 3). Несомненно, изучение этих генетических паттернов, наряду с биологическими биомаркерами ВК-индуцированного МС, станет одним из направлений в будущем.

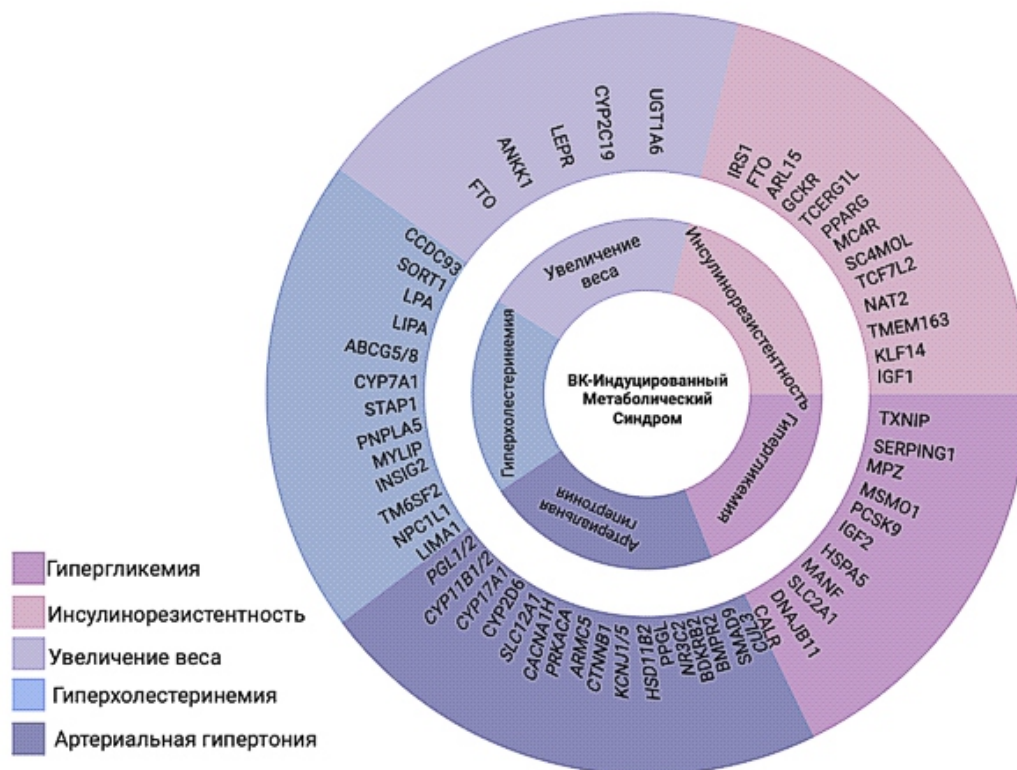


Рис. 3. Перспективные генетические биомаркеры вальпроат-индуцированного метаболического синдрома (адаптировано авторами из [https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499] [54]).

Заключение. Проблема ВК-индуцированный МС является важной междисциплинарной проблемой неврологии и терапии, требующей персонализированного подхода к прогнозированию и ранней

диагностики с целью повышения безопасности психофармакотерапии и улучшения качества жизни пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами.

Сведения о вкладе каждого автора в работу

Шнайдер Н.А. – 40 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Гречкина В.В. – 30% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

Петрова М.М. – 15% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Насырова Р.Ф. – 15 % (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи)

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Исследование не имело финансовой поддержки.

Список литературы:

1. <https://base.garant.ru/71947662>
2. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. 8(2). 94-99. DOI 10.14412/2074-2711-2016-2-94-99.
3. Kazamel M., Stino A.M., Smith A.G. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. Muscle Nerve. 2021. 63(3). 285-293. DOI 10.1002/mus.27086.
4. Kim Y.J., Lee Y.H., Lee Y.J., Kim K.J., Kim S.G. Weight Gain Predicts Metabolic Syndrome among North Korean Refugees in South Korea. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. 18. 8479. DOI 10.3390/ijerph18168479.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2021. <https://idf.org/>.
6. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC Med. 2011. 9. 48. DOI 10.1186/1741-7015-9-48.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001. 285 (19). 2486–2497. DOI 10.1001/jama.285.19.2486.
8. Penninx B.W.J.H., Lange S.M.M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. Dialogues Clin Neurosci. 2018. 20(1). 63-73. DOI 10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx.
9. Суплотова Л.А., Сметанина С.А., Новаковская Н.А. Распространенность метаболического синдрома и его компонентов у женщин в различных этнических группах. Ожирение и метаболизм. 2011. 8(2). 48-51.
10. Борисов И.В., Бондарь В.А., Петрова М.В., Кузовлев А.Н., Охлопков В. А., Канарский М.М., Некрасова Ю.Ю. Метаболический синдром: определение, патогенез и реабилитация. Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2020. 114-125. DOI 10.17238/issn1999-2351.2020.4.10114-125.
11. Chen D.C., Du X.D., Yin G.Z., Yang K.B., Nie Y., Wang N., Li Y.L., Xiu M.H., He S.C., Yang F.D., Cho R.Y., Kosten T.R., Soares J.C., Zhao J.P., Zhang X.Y. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia: relationships with clinical phenotypes and cognitive deficits. Psychol Med. 2016. 46(15). 3219-3230. DOI 10.1017/S0033291716001902.
12. Wofford M.R., King D.S., Harrell T.K. Drug-induced metabolic syndrome. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006. 8(2). 114-9. DOI 10.1111/j.1524-6175.2006.04751.x.
13. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Аляутдинова И.А., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике Фармаконадзор. Фарматека. 2020. 113-126. DOI 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126.

14. Khasanova A.K., Dobrodeeva V.S., Shnayder N.A., Petrova M.M., Pronina E.A., Bochanova E.N., Lareva N.V., Garganeeva N.P., Smirnova D.A., Nasyrova R.F. Blood and Urinary Biomarkers of Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome. *Metabolites*. 2022. 12. 726. DOI 10.3390/metabo12080726.
15. Shnayder N.A., Grechkina V.V., Khasanova A.K., Bochanova E.N., Dontceva E.A., Petrova M.M., Asadullin A.R., Shipulin G.A., Altynbekov K.S., Al-Zamil M., Nasyrova R.F. Therapeutic and Toxic Effects of Valproic Acid Metabolites. *Metabolites*. 2023. 13(1). 134. DOI 10.3390/metabo13010134.
16. George L.J., Singh P., Aneja S., Singh R., Solanki R.S., Seth A. Insulin Resistance in children on Sodium Valproate - A hospital based cross-sectional study in Indian children. *Trop Doct*. 2023. 53(1). 91-96. DOI 10.1177/00494755221134141.
17. Zuo S., Fries B.E., Szafara K., Regal R. Valproic Acid as a potentiator of metabolic syndrome in institutionalized residents on concomitant antipsychotics: fat chance, or slim to none? *P T*. 2015. 40(2). 126-32.
18. Verrotti A., D'Egidio C., Mohn A., Coppola G., Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev*. 2011 May. 12(5). e32-43. DOI 10.1111/j.1467-789X.2010.00800.x.
19. Belcastro V., D'Egidio C., Striano P., Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res*. 2013. 107(1-2), 1-8. DOI 10.1016/j.eplesyres.2013.08.016.
20. Romoli M., Mazzocchetti P., D'Alonzo R., Siliquini S., Rinaldi V.E., Verrotti A., Calabresi P., Costa C. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Curr Neuropharmacol*. 2019. 17(10). 926-946. DOI 10.2174/1570159X17666181227165722.
21. Zhang H., Lu P., Tang H.L., Yan H.J., Jiang W., Shi H., Chen S.Y., Gao M.M., Zeng X.D., Long Y.S. Valproate-Induced Epigenetic Upregulation of Hypothalamic Fto Expression Potentially Linked with Weight Gain. *Cell Mol Neurobiol*. 2021. 41(6). 1257-1269. DOI 10.1007/s10571-020-00895-2.
22. Rehman T., Sachan D., Chitkara A. Serum Insulin and Leptin Levels in Children with Epilepsy on Valproate-associated Obesity. *J Pediatr Neurosci*. 2017. 12(2). 135-137. DOI 10.4103/jpn.JPN_152_16.
23. Münzberg H., Björnholm M., Bates S.H., Myers M.G. Jr. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci*. 2005. 62(6). 642-52. DOI 10.1007/s00018-004-4432-1.
24. Rauchenzauner M., Laimer M., Luef G., Kaser S., Engl J., Tatarczyk T., Ciardi C., Tschoner A., Lechleitner M., Patsch J., Ebenbichler C.F. Adiponectin receptor R1 is upregulated by valproic acid but not by topiramate in human hepatoma cell line, HepG2. *Seizure*. 2008. 17(8). 723-6. DOI 10.1016/j.seizure.2008.03.002.
25. Qiao L., Schaack J., Shao J. Suppression of adiponectin gene expression by histone deacetylase inhibitor valproic acid. *Endocrinology*. 2006. 147(2). 865-74. DOI 10.1210/en.2005-1030.
26. Brown A.E., Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016. 18(8). 75. DOI 10.1007/s11886-016-0755-4.
27. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018. 98(4). 2133-2223. DOI 10.1152/physrev.00063.2017.
28. Aly R.H., Amr N.H., Saad W.E., Megahed A.A. Insulin resistance in patients on valproic acid: relation to adiponectin. *Acta Neurol Scand*. 2015. 131(3). 169-75. DOI 10.1111/ane.12313.
29. Jian J., Li L.G., Zhao P.J., Zheng R.J., Dong X.W., Zhao Y.H., Yin B.Q., Cheng H., Li H.L., Li E.Y. TCHis mitigate oxidative stress and improve abnormal behavior in a prenatal valproic acid-exposed rat model of autism. *Physiol Genomics*. 2022. 54(9). 325-336. DOI 10.1152/physiolgenomics.00104.2021.
30. Brown R., Imran S.A., Ur E., Wilkinson M. Valproic acid and CEBPalph-mediated regulation of adipokine gene expression in hypothalamic neurons and 3T3-L1 adipocytes. *Neuroendocrinology*. 2008. 88(1). 25-34. DOI 10.1159/000113927.
31. Khan S., Kumar S., Jena G. Valproic acid reduces insulin-resistance, fat deposition and FOXO1-mediated gluconeogenesis in type-2 diabetic rat. *Biochimie*. 2016. 125. 42-52. DOI 10.1016/j.biochi.2016.02.014.
32. Rauchenzauner M., Laimer M., Wiedmann M., et al. The novel insulin resistance parameters RBP4 and GLP-1 in patients treated with valproic acid: just a sidestep? *Epilepsy Res*. 2013. 104(3). 285-8. DOI 10.1016/j.eplesyres.2012.10.004.
33. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению

- пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2021. 26(9). 4701. DOI 10.15829/1560-4071-2021-4701.
34. Aune D., Huang W., Nie J., Wang Y. Hypertension and the Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: An Outcome-Wide Association Study of 67 Causes of Death in the National Health Interview Survey. *Biomed Res Int.* 2021. 2021. 9376134. DOI 10.1155/2021/9376134.
 35. Abaseynejad F., Akrami R., Mohebbati R., Sehab Negah S., Mohammad-Zadeh M. The Effect of Sodium Valproate on Cardiovascular Responses in Pentylene- tetrazol Kindling Model of Epilepsy. *Biomed J Sci & Tech Res.* 2022. DOI 10.26717/BJSTR.2022.42.006746.
 36. Sousa-Lopes A., de Freitas R.A., Carneiro F.S., Nunes K.P., Allahdadi K.J., Webb R.C., Tostes R.C., Giachini F.R., Lima V.V. Angiotensin (1-7) Inhibits Ang II-mediated ERK1/2 Activation by Stimulating MKP-1 Activation in Vascular Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Cell Med.* 2020. 9(1). 50-61. DOI 10.22088/IJMCM.BUMS.9.1.50.
 37. Zhao Y., Xing B., Dang Y.H., Qu C.L., Zhu F., Yan C.X. Microinjection of valproic acid into the ventrolateral orbital cortex enhances stress-related memory formation. *PLoS One.* 2013. 8(1). e52698. DOI 10.1371/journal.pone.0052698.
 38. Thiagarajan Rajeshwari, Boobalan Raja, Jeganathan Manivannan, Thangarasu Silambarasan. Valproic acid attenuates blood pressure, vascular remodeling and modulates ET-1 expression in L-NAME induced hypertensive rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition.* 2014. 195-202. DOI 10.1016/j.bionut.2013.09.002.
 39. Sivananthan M., Mohiuddin S. Valproate Induced Hypertensive Urgency. *Case Rep Psychiatry.* 2016. 1458548. DOI 10.1155/2016/1458548.
 40. Zárate A., Manuel-Apolinar L., Saucedo R., Hernández-Valencia M., Basurto L. Hypercholesterolemia As a Risk Factor for Cardiovascular Disease: Current Controversial Therapeutic Management. *Arch Med Res.* 2016. 47(7). 491-495. DOI 10.1016/j.arcmed.2016.11.009.
 41. Peters S.A., Singhathe Y., Mackay D., Huxley R.R., Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016. 248. 123-31. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.016.
 42. Kusumastuti K., Jaeri S. The effect of long-term valproic acid treatment in the level of total cholesterol among adult. *Indian J Pharmacol.* 2020. 52(2). 134-137. DOI 10.4103/ijp.IJP_655_18.
 43. Hamed S.A. Atherosclerosis in epilepsy: its causes and implications. *Epilepsy Behav.* 2014. 41.290-6. DOI 10.1016/j.yebeh.2014.07.003.
 44. Aziz R.S., Saeed U., Ali L., Arshad M., Abbas R., Mushtaq S., Asif SHAHZAD A., Shaukat A. Effect on lipid profile due to prolong Valproic acid intake. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences.* 2021. DOI 10.53350/pjmhs211571497.
 45. Guo H.L., Jing X., Sun J.Y., et al. Valproic Acid and the Liver Injury in Patients with Epilepsy: An Update. *Curr Pharm Des.* 2019. 25(3). 343-351. DOI 10.2174/1381612825666190329145428.
 46. Verrotti A., Scardapane A., Franzoni E., Manco R., Chiarelli F. Increased oxidative stress in epileptic children treated with valproic acid. *Epilepsy Res.* 2008. 78(2-3). 171-7. DOI 10.1016/j.epilepsyres.2007.11.005.
 47. Verrotti A., la Torre R., Trotta D., Mohn A., Chiarelli F. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res.* 2009. 71(3). 125-31. DOI 10.1159/000197868.
 48. Fathallah N., Slim R., Larif S., Hmouda H., Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf.* 2015. 38(12). 1153-68. DOI 10.1007/s40264-015-0339-z.
 49. Felisbino M.B., Ziemann M., Khurana I., Okabe J., Al-Hasani, K., Maxwell, S., Harikrishnan K.N., de Oliveira C.B.M., Mello, M.L.S., El-Osta A. Valproic acid influences the expression of genes implicated with hyperglycaemia-induced complement and coagulation pathways. *Sci Rep.* 2021. 11(1). 2163. DOI 10.1038/s41598-021-81794-4.
 50. Mansoub S., Chan M.K., Adeli K. Gap analysis of pediatric reference intervals for risk biomarkers of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Clin Biochem.* 2006. 39(6). 569-87. DOI 10.1016/j.clinbiochem.2006.02.013.
 51. Rezzani R., Franco C. Liver, Oxidative Stress and Metabolic Syndromes. *Nutrients.* 2021. 13(2). 301. DOI

10.3390/nu13020301.

52. Lai W., Du D., Chen L. Metabolomics Provides Novel Insights into Epilepsy Diagnosis and Treatment: A Review. *Neurochem Res.* 2022. 47(4). 844-859. DOI 10.1007/s11064-021-03510-y.
53. Rafaqat S., Sharif S., Majeed M., Naz S., Manzoor F., Rafaqat S. Biomarkers of Metabolic Syndrome: Role in Pathogenesis and Pathophysiology Of Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2021. 14(2)20200495. DOI 10.4022/jafib.20200495.
54. Shnayder N.A., Grechkina V.V., Trefilova V.V., Efremov I.S., Dontceva E.A., Narodova E.A., Petrova M.M., Soloveva I.A., Tepnadze L.E., Reznichenko P.A., Al-Zamil M., Altynbekova G.I., Strelnik A.I., Nasyrova R.F. Valproate-Induced Metabolic Syndrome. *Biomedicines.* 2023. 11(5). 1499. DOI 10.3390/biomedicines11051499.

References:

1. <https://base.garant.ru/71947662>
2. Shnaider N.A., Dmitrenko D.V. Chronic valproic acid intoxication in epileptology: diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016. 8(2). 94-99. in Russian. DOI 10.14412/2074-2711-2016-2-94-99.
3. Kazamel M., Stino A.M., Smith A.G. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. *Muscle Nerve.* 2021. 63(3). 285-293. DOI 10.1002/mus.27086.
4. Kim Y.J., Lee Y.H., Lee Y.J., Kim K.J., Kim S.G. Weight Gain Predicts Metabolic Syndrome among North Korean Refugees in South Korea. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. 18. 8479. DOI 10.3390/ijerph18168479.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2021. <https://idf.org/>.
6. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011. 9. 48. DOI 10.1186/1741-7015-9-48.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001. 285 (19). 2486–2497. DOI 10.1001/jama.285.19.2486.
8. Penninx B.W.J.H., Lange S.M.M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018. 20(1). 63-73. DOI 10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx.
9. Suplotova L.A., Smetanina S.A., Novakovskaya N.A. Prevalence of metabolic syndrome and its components in women in different ethnic groups. *Obesity and metabolism.* 2011. 8(2). 48-51. DOI 10.14341/2071-8713-4952. in Russian.
10. Borisov I.V., Bondar V.A., Petrova M.V., Kuzovlev A.N., Ohlopkov V.A., Kanarski M.M., Nekrasova J.J. Metabolic syndrome: definition, pathogenesis and rehabilitation. *Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry.* 2020. 114-125. DOI 10.17238/issn1999-2351.2020.4.10114-125. in Russian.
11. Chen D.C., Du X.D., Yin G.Z., Yang K.B., Nie Y., Wang N., Li Y.L., Xiu M.H., He S.C., Yang F.D., Cho R.Y., Kosten T.R., Soares J.C., Zhao J.P., Zhang X.Y. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia: relationships with clinical phenotypes and cognitive deficits. *Psychol Med.* 2016. 46(15). 3219-3230. DOI 10.1017/S0033291716001902.
12. Wofford M.R., King D.S., Harrell T.K. Drug-induced metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006. 8(2). 114-9. DOI 10.1111/j.1524-6175.2006.04751.x.
13. Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Klepikova M.V., Alyautdinova I.A., Goloborodova I.V. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention Pharmacovigilance. *Pharmateka.* 2020. 113-126. DOI 10.18565/pharmateka.2020.6.113-126. in Russian.

14. Khasanova A.K., Dobrodeeva V.S., Shnayder N.A., Petrova M.M., Pronina E.A., Bochanova E.N., Lareva N.V., Garganeeva N.P., Smirnova D.A., Nasyrova R.F. Blood and Urinary Biomarkers of Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome. *Metabolites*. 2022. 12. 726. DOI 10.3390/metabo12080726.
15. Shnayder N.A., Grechkina V.V., Khasanova A.K., Bochanova E.N., Dontceva E.A., Petrova M.M., Asadullin A.R., Shipulin G.A., Altynbekov K.S., Al-Zamil M., Nasyrova R.F. Therapeutic and Toxic Effects of Valproic Acid Metabolites. *Metabolites*. 2023. 13(1). 134. DOI 10.3390/metabo13010134.
16. George L.J., Singh P., Aneja S., Singh R., Solanki R.S., Seth A. Insulin Resistance in children on Sodium Valproate - A hospital based cross-sectional study in Indian children. *Trop Doct*. 2023. 53(1). 91-96. DOI 10.1177/00494755221134141.
17. Zuo S., Fries B.E., Szafara K., Regal R. Valproic Acid as a potentiator of metabolic syndrome in institutionalized residents on concomitant antipsychotics: fat chance, or slim to none? *P T*. 2015. 40(2). 126-32.
18. Verrotti A., D'Egidio C., Mohn A., Coppola G., Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev*. 2011 May. 12(5). e32-43. DOI 10.1111/j.1467-789X.2010.00800.x.
19. Belcastro V., D'Egidio C., Striano P., Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res*. 2013. 107(1-2), 1-8. DOI 10.1016/j.eplesyres.2013.08.016.
20. Romoli M., Mazzocchetti P., D'Alonzo R., Siliquini S., Rinaldi V.E., Verrotti A., Calabresi P., Costa C. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Curr Neuropharmacol*. 2019. 17(10). 926-946. DOI 10.2174/1570159X17666181227165722.
21. Zhang H., Lu P., Tang H.L., Yan H.J., Jiang W., Shi H., Chen S.Y., Gao M.M., Zeng X.D., Long Y.S. Valproate-Induced Epigenetic Upregulation of Hypothalamic Fto Expression Potentially Linked with Weight Gain. *Cell Mol Neurobiol*. 2021. 41(6). 1257-1269. DOI 10.1007/s10571-020-00895-2.
22. Rehman T., Sachan D., Chitkara A. Serum Insulin and Leptin Levels in Children with Epilepsy on Valproate-associated Obesity. *J Pediatr Neurosci*. 2017. 12(2). 135-137. DOI 10.4103/jpn.JPN_152_16.
23. Münzberg H., Björnholm M., Bates S.H., Myers M.G. Jr. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci*. 2005. 62(6). 642-52. DOI 10.1007/s00018-004-4432-1.
24. Rauchenzauner M., Laimer M., Luef G., et al. Adiponectin receptor R1 is upregulated by valproic acid but not by topiramate in human hepatoma cell line, HepG2. *Seizure*. 2008. 17(8). 723-6. DOI 10.1016/j.seizure.2008.03.002.
25. Qiao L., Schaack J., Shao J. Suppression of adiponectin gene expression by histone deacetylase inhibitor valproic acid. *Endocrinology*. 2006. 147(2). 865-74. DOI 10.1210/en.2005-1030.
26. Brown A.E., Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016. 18(8). 75. DOI 10.1007/s11886-016-0755-4.
27. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018. 98(4). 2133-2223. DOI 10.1152/physrev.00063.2017.
28. Aly R.H., Amr N.H., Saad W.E., Megahed A.A. Insulin resistance in patients on valproic acid: relation to adiponectin. *Acta Neurol Scand*. 2015. 131(3). 169-75. DOI 10.1111/ane.12313.
29. Jian J., Li L.G., Zhao P.J., Zheng R.J., Dong X.W., Zhao Y.H., Yin B.Q., Cheng H., Li H.L., Li E.Y. TCHis mitigate oxidative stress and improve abnormal behavior in a prenatal valproic acid-exposed rat model of autism. *Physiol Genomics*. 2022. 54(9). 325-336. DOI 10.1152/physiolgenomics.00104.2021.
30. Brown R., Imran S.A., Ur E., Wilkinson M. Valproic acid and CEBPalph-mediated regulation of adipokine gene expression in hypothalamic neurons and 3T3-L1 adipocytes. *Neuroendocrinology*. 2008. 88(1). 25-34. DOI 10.1159/000113927.
31. Khan S., Kumar S., Jena G. Valproic acid reduces insulin-resistance, fat deposition and FOXO1-mediated gluconeogenesis in type-2 diabetic rat. *Biochimie*. 2016. 125. 42-52. DOI 10.1016/j.biochi.2016.02.014.
32. Rauchenzauner M., Laimer M., Wiedmann M., et al. The novel insulin resistance parameters RBP4 and GLP-1 in patients treated with valproic acid: just a sidestep? *Epilepsy Res*. 2013. 104(3). 285-8. DOI 10.1016/j.eplesyres.2012.10.004.

33. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. 2021. 26(9). 4701. DOI 10.15829/1560-4071-2021-4701. in Russian.
34. Aune D., Huang W., Nie J., Wang Y. Hypertension and the Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: An Outcome-Wide Association Study of 67 Causes of Death in the National Health Interview Survey. *Biomed Res Int*. 2021. 2021. 9376134. DOI 10.1155/2021/9376134.
35. Abaseynejad F., Akrami R., Mohebbati R., Sehab Negah S., Mohammad-Zadeh M. The Effect of Sodium Valproate on Cardiovascular Responses in Pentylene- tetrazol Kindling Model of Epilepsy. *Bi- omed J Sci & Tech Res*. 2022. DOI 10.26717/BJSTR.2022.42.006746.
36. Sousa-Lopes A., de Freitas R.A., Carneiro F.S., Nunes K.P., Allahdadi K.J., Webb R.C., Tostes R.C., Giachini F.R., Lima V.V. Angiotensin (1-7) Inhibits Ang II-mediated ERK1/2 Activation by Stimulating MKP-1 Activation in Vascular Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Cell Med*. 2020. 9(1). 50-61. DOI 10.22088/IJMCM.BUMS.9.1.50.
37. Zhao Y., Xing B., Dang Y.H., Qu C.L., Zhu F., Yan C.X. Microinjection of valproic acid into the ventrolateral orbital cortex enhances stress-related memory formation. *PLoS One*. 2013. 8(1). e52698. DOI 10.1371/journal.pone.0052698.
38. Thiagarajan Rajeshwari, Boobalan Raja, Jeganathan Manivannan, Thangarasu Silambarasan. Valproic acid attenuates blood pressure, vascular remodeling and modulates ET-1 expression in L-NAME induced hypertensive rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*. 2014. 195-202. DOI 10.1016/j.bionut.2013.09.002.
39. Sivananthan M., Mohiuddin S. Valproate Induced Hypertensive Urgency. *Case Rep Psychiatry*. 2016. 1458548. DOI 10.1155/2016/1458548.
40. Zárate A., Manuel-Apolinar L., Saucedo R., Hernández-Valencia M., Basurto L. Hypercholesterolemia As a Risk Factor for Cardiovascular Disease: Current Controversial Therapeutic Management. *Arch Med Res*. 2016. 47(7). 491-495. DOI 10.1016/j.arcmed.2016.11.009.
41. Peters S.A., Singhateh Y., Mackay D., Huxley R.R., Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016. 248. 123-31. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.016.
42. Kusumastuti K., Jaeri S. The effect of long-term valproic acid treatment in the level of total cholesterol among adult. *Indian J Pharmacol*. 2020. 52(2). 134.137. DOI 10.4103/ijp.IJP_655_18.
43. Hamed S.A. Atherosclerosis in epilepsy: its causes and implications. *Epilepsy Behav*. 2014. 41.290-6. DOI 10.1016/j.yebeh.2014.07.003.
44. Aziz R.S., Saeed U., Ali L., Arshad M., Abbas R., Mushtaq S., Asif SHAHZAD A., Shaukat A. Effect on lipid profile due to prolong Valproic acid intake. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2021. DOI 10.53350/pjmhs211571497.
45. Guo H.L., Jing X., Sun J.Y., et al. Valproic Acid and the Liver Injury in Patients with Epilepsy: An Update. *Curr Pharm Des*. 2019. 25(3). 343-351. DOI 10.2174/1381612825666190329145428.
46. Verrotti A., Scardapane A., Franzoni E., Manco R., Chiarelli F. Increased oxidative stress in epileptic children treated with valproic acid. *Epilepsy Res*. 2008. 78(2-3). 171-7. DOI 10.1016/j.eplepsyres.2007.11.005.
47. Verrotti A., la Torre R., Trotta D., Mohn A., Chiarelli F. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res*. 2009. 71(3). 125-31. DOI 10.1159/000197868.
48. Fathallah N., Slim R., Larif S., Hmouda H., Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015. 38(12). 1153-68. DOI 10.1007/s40264-015-0339-z.
49. Felisbino M.B., Ziemann M., Khurana I., Okabe J., Al-Hasani, K., Maxwell, S., Harikrishnan K.N., de Oliveira C.B.M., Mello, M.L.S., El-Osta A. Valproic acid influences the expression of genes implicated with hyperglycaemia-induced complement and coagulation pathways. *Sci Rep*. 2021. 11(1). 2163. DOI 10.1038/s41598-021-81794-4.
50. Mansoub S., Chan M.K., Adeli K. Gap analysis of pediatric reference intervals for risk biomarkers of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Clin Biochem*. 2006. 39(6). 569-87. DOI 10.1016/j.clinbiochem.2006.02.013.

51. Rezzani R., Franco C. Liver, Oxidative Stress and Metabolic Syndromes. *Nutrients*. 2021. 13(2). 301. DOI 10.3390/nu13020301.
52. Lai W., Du D., Chen L. Metabolomics Provides Novel Insights into Epilepsy Diagnosis and Treatment: A Review. *Neurochem Res*. 2022. 47(4). 844-859. DOI 10.1007/s11064-021-03510-y.
53. Rafaqat S., Sharif S., Majeed M., Naz S., Manzoor F., Rafaqat S. Biomarkers of Metabolic Syndrome: Role in Pathogenesis and Pathophysiology Of Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2021. 14(2). 20200495. DOI 10.4022/jafib.20200495.
54. Shnayder N.A., Grechkina V.V., Trefilova V.V., Efremov I.S., Dontceva E.A., Narodova E.A., Petrova M.M., Soloveva I.A., Tepnadze L.E., Reznichenko P.A., Al-Zamil M., Altynbekova G.I., Strelnik A.I., Nasyrova R.F. Valproate-Induced Metabolic Syndrome. *Biomedicines*. 2023. 11(5). 1499. DOI 10.3390/biomedicines11051499.

doi : 10.52485/19986173_2023_3_106

УДК 616.6-053.2-056.7

¹ Батаева Е.П., ² Балдынюк О.В., ² Тимошенко И.В., ² Калинина Л.Р., ² Зеленева А.Ю.
**СЛОЖНЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК
 И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ: НАУЧНЫЙ ОБЗОР И СЛУЧАИ ИЗ
 КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
 Российской Федерации; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 А;*

² *ГУЗ «Краевая детская клиническая больница», 672027, г. Чита, ул. Новобульварная, 20*

Резюме: в обзоре представлен анализ информации из литературы и личного опыта, освещающих вероятные причины, клинико-лабораторные признаки, особенности диагностики, возможные сочетания пороков почек и мочевыводящих путей у детей, как изолированно, так и в комбинациях с врожденными структурно-функциональными нарушениями других органов и систем. Неоднократно отмечено, что неблагоприятный прогноз во многом определяется степенью сложности порока и наличием обструктивного компонента. Данный обзор проиллюстрирован несколькими клиническими примерами сложных аномалий мочевой системы у новорожденных, младенцев и детей раннего возраста.

Ключевые слова: сочетанные врожденные пороки развития, почки, мочевыводящие пути, органы мочевой системы, дети, нефросклероз.

¹ Bataeva E.P., ² Baldynyuk O.V., ² Timoshenkova I.V., ² Kalinina L.R., ² Zeleneva A.Yu.

**COMPLEX COMBINED CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE KIDNEYS AND URINARY
 TRACT IN CHILDREN: SCIENTIFIC REVIEW AND CASES FROM CLINICAL PRACTICE**

¹ *Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000; ² Regional Children's Clinical
 Hospital, 20 Novobulvarnaya str., Chita, Russia, 672027*

Summary: the review presents an analysis of information from literary sources and personal experience, highlighting the probable causes, clinical and laboratory symptoms, diagnostic features, possible combinations of kidney and urinary tract defects in children, both in isolation and in combination with congenital structural and functional disorders of other organs and systems. It has been repeatedly noted that an unfavorable prognosis is largely determined by the degree of complexity of the defect and the presence of an obstructive component. This review is illustrated by several clinical examples of complex anomalies of the urinary system in newborns, infants and young children.

Keywords: combined congenital malformations, kidneys, urinary tract, organs of the urinary system, children, nephrosclerosis.

В последние десятилетия в педиатрической нефрологии проблема постепенного и неуклонного роста частоты врожденных пороков развития почек и мочевыводящих путей усложнилась увеличением случаев тяжелых сочетанных аномалий, как в рамках мочевой системы, так и в комбинации с другими органами.

Врожденными пороками развития (ВПР) органов мочевой системы (ОМС) называют стабильные анатомические аномалии развития почек и мочевыделительной системы (МВС), возникающие под действием тератогенных факторов, генетических мутаций, либо других неидентифицированных причин, способных привести к острому или длительному нарушению функции почек, развитию нефросклероза. Среди всех пренатально диагностируемых пороков аномалии ОМС составляют 15-17%, занимая одно из первых мест в структуре врожденной патологии органов и систем [1].

По Забайкальскому краю распространенность ВПР органов мочевой системы по-прежнему имеет тенденцию к росту и стабильно занимает 2 место после аномалий сердца и сосудов, составляя в среднем от 0,5 до 7,5 случаев на 1000 новорожденных, что сопоставимо с общероссийскими данными [2, 3].

Европейская ассоциация урологов в 2010 г. предложила классификацию врожденных состояний ОМС,

отличную от прежней, являющаяся актуальной по сей день, согласно которой выделяют 5 основных типов ВПР ОМС: тип I – поликистозные заболевания почек, тип II – врожденные аномалии почек и мочевого тракта. К III типу причислены врожденные тубуло-интерстициальные синдромы/кисты; к IV – кистозные неоплазмы и неопластические кисты; к V типу – смешанные кисты. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей, находясь в составе II типа пороков, классифицируются, в свою очередь, на группы A, B, C и D, встречающиеся как отдельно, так и в сочетании друг с другом. При этом группа A состоит из подгрупп: 1) Агенезии и дисплазии почек; 2) Дисплазии – спорадические одно- или двусторонние, синдромальные, несиндромальные, множественные врожденные пороки развития, наследственные дисплазии. Группа B включает различные виды гипоплазий почек – простые одно- или двусторонние, олигомеганефротические, «кортикальные», сниженное число нефронов (недоношенные с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ)). Группа C представлена аномальными формой, положением и количеством: ротация почки, почечная эктопия (слившиеся почки, добавочные, в сочетании с A, B или D), а в группу D принято относить аномалии мочеточников и мочеиспускательного канала, пиелоуретрального сегмента, удвоение/раздвоение мочеточников, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), первичный мегауретер, эктопированный мочеточник (задний клапан уретры, в сочетании с A, B, C).

К количественным порокам относят агенезию, аплазию, добавочную почку, удвоение; к позиционным – дистопию, нефроптоз, ротацию; к нарушенным формам – подковообразную, галетообразную, L-, S-образные почки. Аномалии расположения проявляются гомолатеральной (торакальной, поясничной, подвздошной и тазовой) или гетеролатеральной (перекрестной) дистопией. Отдельные группы представляют изменения калибра, формы, количества мочеточников, мочевого пузыря и уретры; патология структуры артериальных, венозных, лимфатических почечных сосудов, а также нарушения иннервации ОМС, нередко с синдромом нейрогенного мочевого пузыря. К кистозным аномалиям причисляют поликистозы, мультикистозы, солитарные, мультилокулярные кисты, губчатая почка, чашечковый дивертикул почки, сочетающийся с ЧЛС, при этом, занимая место в паренхиме, снижают фильтрационную и реабсорбционную ее поверхности. Аномально развитые почки и мочевые пути не только имеют особенности кровообращения, иннервации, либо их приобретают в последующем, но и характеризуются снижением местных иммунных свойств уроэпителия и интерстиция. Последние приводят к вторичной бактериальной инфекции, поскольку механизмы защиты представлены и способностью поддерживать физиологическую уродинамику, благодаря поступательной работе отдельных участков мочевого тракта и создания, тем самым, неблагоприятных условий к фиксации и размножению бактерий, а еще и способности уроэпителия синтезировать важные иммунные клетки, в том числе из-за полноценности его кровоснабжения и подачи необходимых нервных импульсов [3-5]. Патологически измененная динамика мочи – достаточно регулярное и объяснимое проявление структурных нарушений мочевыводящих путей, называемое обструктивной уропатией (ОУ), что, в свою очередь, значительно ухудшает прогноз порока в зависимости от степени ее выраженности.

Представлены ОУ аномалиями мочеточников (стенозы, удвоения, эктопии), мочевого пузыря, уретры (дивертикул, задний клапан, уретероцеле и т.п.), пузырно-мочеточниковыми рефлюксами, гидронефрозами, уретерогидронефрозами и др. По Забайкальскому краю за 2018 г. среди врожденных ОУ лидируют нарушения проходимости чашечно-лоханочного сегмента, мочеточника, сопровождающиеся гидронефрозом, уретерогидронефрозом, что составляет 36,5%, и пиелэктазии (27%), далее – в 13,9% случаев встречаются различные варианты дистопий почек. Пузырно-мочеточниковые рефлюксы (одно-, двусторонние), занимают 4 позицию (11%), далее идут кистозные аномалии – 8,1% случаев, и оставшиеся 3,5% - приходятся на долю других врожденных обструктивных нарушений [7].

Особое место в структуре сложных пороков ОМС занимает САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, или врожденные аномалии почек и мочевых путей (ВАПМП)), описанный в 1998 году Е. Yerkes и Н. Nishimura, включающий врожденную сочетанную аномалию почки и мочевыводящих путей, и вызывающий более 50% случаев хронической болезни почек (ХБП). Генез синдрома, как и в случае других пороков почек и мочевого тракта, мультифакториальный и не до конца изученный. САКУТ-синдром классифицируют на изолированный, формирующийся в рамках

мочевой системы, значительно преобладающий по частоте, и синдромальный, который подразумевает сочетание ВПР ОМС с аномалиями развития других органов и систем. Среди изолированного САКУТ преобладают ПМР и уретерогидронефрозы. Среди аномалий развития непосредственно почек при САКУТ-комбинации чаще диагностируются гипоплазия почек, аномалии количества и расположения. По результатам исследований Е.В. Лысовой и Н.Д. Савенковой (2017), частота САКУТ в этиологической структуре ХБП стадий С1-5 составляет 56,5%. Синдромальный САКУТ-синдром встречается, примерно, у 6% детей, при этом известны комбинации с врожденными пороками развития сердечно-сосудистой, центральной нервной систем, опорно-двигательного аппарата (синдром Rubinstein-Taybi), органа зрения, головного мозга (Х-сцепленный рецессивный окулоцереброренальный Lowe-синдром) [8].

Также совместно с генетиками устанавливаются достаточно редкие, но очень емкие по анатомо-физиологическому аспекту пороки, образующие различные генетические мультиорганные синдромы: Синдром Laurence-Moon-Bardet-Biedls, включающий задержку умственного развития, олигофрению, избыточную массу тела, гипоплазию почек и половых органов, высокий или гигантский рост, гемералопию, пигментную дегенерацию сетчатки, аномалии черепа, дисплазию ребер, прогрессирующую лабиринтную глухоту, пороки сердца, гипермобильность суставов; VACTER-ассоциация (позвоночные дефекты, анальная атрезия, трахеопищеводный свищ с атрезией пищевода или без нее, аномалии лучевой кости, различные пороки МВС), синдром «черносливого живота» (миотония мышц желудка, крипторхизм, гидронефроз и/или пузырно-мочеточниковый рефлюкс и/или мегауретер, аномалии уретры); синдром Жубера (порок развития головного мозга – семейная агенезия червя мозжечка с адизморфизмом, диффузной мышечной гипотонией, атаксией, часто стволовыми нарушениями, глазодвигательной апраксией в сочетании с ретинальными аномалиями, хориоретинальными колобомами, полидактилией, различной почечной патологией); синдром Меккеля-Грубера (цилиопатия, встречающаяся исключительно в Финляндии, проявляющаяся поликистозом почек, аномалиями развития ЦНС – затылочное энцефалоцеле, фиброзом печени, полидактилией) и многие другие [4].

Обструктивные уropатии, входящие в состав САКУТ-синдрома составляют до 50% от всех пороков ОМС и более 70% от всех комбинированных аномалий почек и мочевого тракта [8].

Многокомпонентность и сложность ВАР ОМС, ко всему, определяет и вариабельность клинко-лабораторных проявлений: один порок развития мочевой системы нередко маскирует другой, отвлекая на себя внимание клиницистов и инструменталистов. Известно, что у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом поликистоз и гидронефроз почек встречаются чаще, чем другие пороки почек. Подковообразная почка подвержена в большей степени травме, наслоению микробного воспаления, камнеобразованию, гидронефрозу, поэтому иногда изначально можно обнаружить именно указанные патологические состояния, а оставшуюся составляющую выявить при более углубленном обследовании [4, 10].

Знание этапов органогенеза позволяет не только предположить вероятные причину и сроки развития порока, но и, по возможности, предотвратить ее воздействие и возникновение аномалии у последующих детей. Например, на 3-4 неделе внутриутробного развития (ВУР) – на стадии предпочки или пронефроса могут образоваться ренальная агенезия с отсутствием гомолатеральных половых желез, легких, надпочечников, билатеральная агенезия, синдром Поттера – редкое врожденное заболевание, диагностируемое с частотой 1 на 2000-5000 живых новорожденных, определяемое всего в 0,2-0,4% всех случаев аутопсий мертворожденных и умерших в раннем неонатальном периоде, характеризующееся аномалиями строения скелета, гипоплазией легких, тяжелыми пороками развития почек. На 5-6 неделе (стадии мезонефроса) возможно формирование почечной агенезии, рудиментарного мочеточника, уроректальных протоков; на 8-9 неделе гестации (период развития окончательной почки – метанефроса) соответствует организация мультикистозной почки, клапана задней уретры, уретероцеле; с 10-11 недель связывают появление разнообразных пороков развития лоханок и чашечек. В более поздние сроки формируются различные варианты дисплазий, детские и взрослые типы кистозной болезни. По мере завершения нефрогенеза – к 34-36 неделе ВУР новых нефронов у плода и ребенка не образуется, но их полноценное созревание происходит только к дошкольному возрасту (3-7 лет). Стоит отметить,

что 10-14% детей с ВПР ОМС рождаются с теми или иными аномалиями мочеполовых органов, что является следствием общего источника их развития [10,11].

Чаще всего на поверхность клинико-диагностического поиска выступают осложнения сложившихся структурных аномалий в виде симптомов рецидивирующего микробно-воспалительного процесса, поддерживающих повышенное давление в чашечно-лоханочной системе (ЧЛС), а иногда уже признаки финальных последствий – трансформацией почечной паренхимы в соединительную ткань с постепенной прогрессирующей утратой функции органа.

Болевой синдром в виде болевых ощущений в области живота и/или поясницы, не связанных с приемом пищи или актом дефекации, иногда удается заметить как факт необъяснимого беспокойства ребенка, вызванного растяжением ЧЛС вследствие гидродинамического удара при обструкции, либо воспалительными реакциями с последующим растяжением лоханки, чашечек и ответным спазмом, отеком ее стенок. Приступы почечной колики являются результатом продвижения конкрементов по мочевому тракту в случае вторичного камнеобразования. Наличие симптома пальпируемой опухоли, в виде малоподвижного образования с одной или обеих сторон от позвоночника, либо синдром увеличенного живота могут свидетельствовать о наличии увеличенной почки, как результата кистозной, гидронефротической ее трансформации, либо опухоли. Немотивированные, необъяснимые, особенно повторные эпизоды повышения температуры выше 37,5°C, чаще во второй половине дня, служат патогномичным критерием пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса.

Признаки хронической интоксикации, артериальной гипертензии могут явиться симптомами как синдрома почечной недостаточности, так и хронического микробно-воспалительного процесса в МВС на фоне ВПР. Синдром дизурических расстройств, проявляющийся странгурией, поллакиурией, энурезом, двух-, трехфазными мочеиспусканиями, нутуживаниями, беспокойством при извержении мочи, может свидетельствовать о сформированных у ребенка пороках выводящих путей: меатостеноза, дивертикула мочевого пузыря, добавочной почки, клапана уретры и многих других, либо циститом, осложнившим перечисленные аномальные структурные изменения.

Задержка физического развития (ФР) иногда обозначает течение длительного хронического воспаления в почках, мочевом тракте на фоне порока, синдромокомплекса хронической почечной недостаточности. Обнаруженные стигмы дизэмбриогенеза со стороны кожи, костной, хрящевой ткани лицевого, мозгового черепа, конечностей, пальцев рук и ног, несомненно, должно насторожить педиатра в плане параллелизма их формирования с пороками органов мочевой системы. Кожа также может выступать индикатором здоровья органов мочеобразования и мочеотделения: бледность, особенно лица, серый колорит, сухость, шелушение, желтушность, особенно у новорожденных не должны исключать возможность наличие структурной аномалии МВС, ее осложнений. Отеки, пастозности лица, нижних конечностей есть свидетельство хронического бактериального воспалительного процесса в мочевом тракте – вероятного результата порочной почки или мочевых путей, либо обусловлены чисто механической причиной венозной гипертензии нижней половины тела вследствие сдавления ее перешейком подковообразной почки. В результате сдавления аорты гидронефротической или кистозно-дисплазированной увеличенной почкой нередко появляются боли в нижних конечностях и чувство онемения в них. Изменения физических параметров мочи: прозрачности, цвета, появление стороннего, неприятного запаха, или непривычного для маленького ребенка интенсивного запаха аммиака также обязывает врача провести тщательную диагностику возможных инфекций МВП, осложняющих пороки развития почек и МВП. У новорожденных детей с учетом низкого уровня функциональных возможностей органов, склонностью к генерализации воспаления нередко ВАР ОМС проявляются острой почечной недостаточностью. У данной категории детей пристальное внимание необходимо уделять низким показателям физических параметров внутриутробного развития, оценке по шкале Апгар, наличию пастозностей, отеков, факту и длительности олигурии спустя 48 часов после рождения. Сочетание олигурии с отеками и низкой массой тела у новорожденных почти со стопроцентной долей вероятности указывает на врожденную патологию почек [5,6].

Поскольку клиническая диагностика позволяет выявить не более 25% патологии почек и мочевыводящих путей у детей первого года жизни и около 55% – до 5 лет, а имеющиеся проявления

весьма неспецифичны, качественная пренатальная диагностика, возможная уже с 13-17 недели внутриутробного развития, позволяет предотвратить появление на свет нежизнеспособного ребенка, ребенка-инвалида, либо, по возможности, предупредить необратимые разрушительные последствия имеющейся врожденной аномалии для органа и организма в целом в перспективе после рождения. Среди факторов акушерского анамнеза, способных вызывать устойчивые аномалии ОМС, необходимо отметить внутриутробное инфицирование плода, в т. ч. TORCH-инфекциями, заболевания, передающиеся половым путем, угрозу прерывания беременности, прием некоторых лекарственных препаратов (антибиотиков, ингибиторов АПФ), употребление алкоголя, наркотиков, курение табака, его суррогатов, употребление в пищу генномодифицированных продуктов питания, особенно на ранних сроках гестации, признаки хориоамнионита, синдром задержки развития плода (СЗРП) и гестационной артериальной гипертензии, аномальное количество околоплодных вод (много-, и особенно, маловодие), преждевременные роды, возраст матерей старше 40, либо моложе 16 лет. Не следует недооценивать роль отягощенной наследственности, потому как факт формирования врожденных заболеваний ОМС у детей с наличием заболеваний почек среди родственников доказан, особенно у матерей.

В любом случае, при подозрении на ВПР ОМС ребенку в обязательном порядке необходимо провести УЗ-диагностику почек и МВП, доплерографию сосудов почек с целью выявления сосудистых аномалий, нарушения гемодинамики и начальных этапов нефросклероза. В качестве последующего этапа для исключения/подтверждения врожденных органических аномалий применяются микционная цистоуретрография (МЦУГ), позволяющая увидеть изменение структуры, частично – функции мочевого пузыря, наличие пузырно-мочеточниковго рефлюкса, состояние чашечно-лоханочной системы в случае диагностики ретроградного заброса мочи и экскреторная урография, при которой оцениваются форма, размеры, расположение, функции почек, наличие патологических дополнений. Статическая и динамическая нефросцинтиграфия, радиоизотопная ренография составляют представление о структурных нарушениях, этапном функционировании каждой почки. При необходимости уточнения морфологической картины слизистой мочевого пузыря, оценке пузырно-мочеточниковых соустьев (ПМС), ребенку проводится цистоскопия. В дальнейшем при необходимости уместно проведение уродинамических исследований: урофлуометрия, профилометрия, позволяющие оценить объёмную скорость потока мочи и других физиологических параметров во время мочеиспускания, а также получить информацию о функциональном состоянии детрузора и проходимости уретры. Кроме того, проводятся КТ и МРТ при неоднозначных результатах УЗИ, сомнительных результатах рентгеноконтрастных исследований, при подозрении на кистозную трансформацию почки, сопутствующий нефролитиаз и др. Необходимы лабораторные общеклинические и биохимические анализы крови и мочи (креатинин, мочевины, электролиты и т.д.), оценка кислотно-щелочного соотношения, у детей с обструктивной уropатией - определение уровня микроальбуминурии, соотношения альбумины/креатинин.

Успех оперативного и консервативного лечения пороков мочевых путей, помимо своевременной и качественной диагностики, зависит от ряда других факторов: наличия и длительности сопутствующего бактериального воспаления, результатов его терапии, факта и выраженности обструктивного компонента, степени нарушения функции почек, регулярность, адекватность назначенного лечения, комплаентности пациентов, осознанности их относительно серьезности и исхода заболевания [10, 11]. Специалистами из НМИЦ здоровья детей г. Москвы определено, что дополнительно к известным предикторам успешной эндоскопической коррекции ПМР (мужской пол, возраст до 2 лет, антенатально выявленный гидронефроз, низкая степень рефлюкса и односторонность аномалии) обнаружен более сложный и эффективный оценочный критерий положительного исхода указанного вмешательства: сочетание соотношения наибольшего диаметра мочеточника в дистальном отделе на расстояние между телами позвонков L1 и L3 (М/ПП) по данным рентгенологических исследований и момента возникновения рефлюкса при стандартном протоколе МЦУГ [12], что позволяет стратифицировать пациентов еще до выбора тактики оперативного лечения.

Своевременность и полноценность диагностики ВПР ОМС у младенцев и детей грудного возраста имеет некоторые сложности: к неспецифичности и малосимптомности клинических и лабораторных проявлений, невозможности характеризовать и детализировать жалобы, добавляются недостаточная

визуализация некоторых аномалий, либо их составляющих вследствие часто возникающего метеоризма и отсутствия возможности качественной подготовки кишечника для проведения рентгеноконтрастных исследований в результате угрозы водной интоксикации. Что касается более информативных методов, в частности КТ, МРТ, так, с учетом возрастных особенностей нервно-психической сферы, для необходимой фиксации маленького пациента необходимо прибегать к общей анестезии. Поэтому мы неоднократно сталкивались со случаями гиподиагностики ВПР ОМС, поздней постановкой полноценного диагноза, либо малоинформативности полученных рентгенологических результатов.

В прошлых публикациях мы упоминали о девочке 3 лет, наблюдавшейся вначале по поводу кистозной дисплазии левой почки, обнаруженной во время 3 скринингового исследования беременной, позже подтвержденной посредством экскреторной урографии. Пациентке только в период 3 госпитализации в условиях ГУЗ КДКБ выставлен полноценный диагноз в связи с обнаружением при очередном эхографическом исследовании диффузных изменений в правой почке, что повлекло за собой проведение МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением в режиме 3 D. В заключении у ребенка оказалась сочетанная аномалия развития ОМС: L-образная почка справа. Мультикистозная почка слева (компьютерные томограммы прилагались) [5].

Следующий пример наглядно демонстрирует редкое сочетание врожденного порока развития почек, относящийся к 1 типу по европейской классификации урологов с генетически обусловленным гормонорезистентным нефротическим синдромом.

Александр К. родился от 3 беременности на фоне уреаплазмоза, бессимптомной бактериурии, гестационной анемии, 2 физиологических родов на 34 неделе гестации, оценкой по шкале Апгар – 8/8 баллов, весом – 1920 гр, длиной – 44 см. Отмечалось микро-и макроскопическое изменение плаценты с наличием большого количества кальцинатов, характерных для течения внутриутробной инфекции. После рождения ребенок проходил длительное стационарное лечение в связи с ВУИ и дебютом тяжелого нефротического синдрома с первоначальным диагнозом: Внутриутробная инфекция неуточненной этиологии с поражением легких (пневмония), кишечника (некротизирующий энтероколит 1 стадии), почек (нефротический синдром (НС)). Применялись неоднократные курсы антибактериальной терапии в зависимости от результатов посевов физиологических и патологических сред организма, патогенетически обусловленная преднизолонотерапия в дозе 2 мг/кг/сут., подкожное введение гепарина от 100 до 250 МЕ/кг/сут в зависимости от показателей гемостаза в 4 применения, заместительная терапия – 10, 20% альбумином, симптоматическая – фуросемидом, также витаминно-минеральная коррекция. Достаточно быстро у ребенка определилась стероидорезистентность, НС со временем стал прогрессировать, вплоть до развития нефротического криза: выраженные периферические отеки, анасарка, гипопропротеинемия до 26 г/л, гипоальбуминемия до 12,3 г/л, гиперхолестеринемия до 7,4 Ед/л, протеинурия до 1,26 г/л (в условиях низкого белка в кровяном русле), снижение АТ-III до 53%. Отмечалось нарастание интоксикации в условиях вторичного иммунодефицитного состояния на фоне активной стероидной терапии, длительной госпитализации; анемии; гемодинамические, обменно-трофические нарушения, неврологическая симптоматика, вегето-висцеральные расстройства.

В самом начале наблюдения при УЗ исследовании обнаружены выраженные диффузные изменения паренхимы почек с увеличением их размеров, толщины паренхимы и эхоплотности, также увеличение размеров печени и селезенки, диффузная трансформация паренхимы печени, поджелудочной железы, что укладывается в симптомы нефротического синдрома комплекса, также повышенная пневматизация кишечных петель с пенистым содержимым, увеличение толщины стенок кишечника, снижение перистальтики, наличие свободной жидкости между кишечными петлями. При УЗДГ сосудов почек выявлены обеднение сосудистого рисунка, косвенные признаки нарушения ауторегуляции сосудистого тонуса, повышение ренального индекса.

НСГ визуализировала диффузные изменения паренхимы головного мозга, нарушения кровоснабжения таламуса. ЭхоКГ отметила расширение правых отделов, левого предсердия, повышение эхоплотности миокарда, его утолщение, трикуспидальную регургитацию 1-2 степени, признаки умеренной легочной гипертензии, функционирующее овальное окно.

На компьютерных томограммах органов брюшной полости и забрюшинного пространства с

внутривенным контрастированием диагностированы гепатомегалия и кистозная дисплазия почек (рис.1).

С учетом сочетания имеющихся клинико-лабораторных и инструментальных патологических изменений, мальчику взят анализ крови на молекулярно-генетическое обследование методом клинического секвенирования — 838 Панель "Наследственные заболевания почек», выявлено ряд мутаций в 19 хромосоме, гетерозиготная мутация гена NPHS1 (p.Leu415Phe; p.Trp35). Ребенок неоднократно консультирован специалистами ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» г. Москвы, проводилась коррекция терапии, однако несмотря на совместные усилия нефрологов, реаниматологов, кардиологов, хирургов, вследствие прогрессирования заболевания, появления новых осложнений, ребенок переведен на ИВЛ, а в возрасте 3 месяцев скончался от нарастающей дыхательной недостаточности с диффузным интерстициально-альвеолярным отеком легких.



Рис. 1. КТ ОБП с в/в контрастированием: гепатомегалия и кистозная дисплазия почек.

С учетом полученных результатов генетических и патологоанатомических исследований, выставлен заключительный диагноз: Синдром Поттера 1. Врожденный нефротический синдром. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек с фиброзом печени. ХБП 2 ст. Отек, набухание головного мозга. Отек легких 2 типа. Пневмония смешанного генеза. Двуростковая панцитопения: анемия тяжелой степени смешанного генеза, тромбоцитопения тяжелой степени. ДВСК-синдром. Миокардиодистрофия. Легочная гипертензия 2 ст. НК2а. Метаболическая энцефалопатия на фоне основного заболевания, тяжелой степени. Гипертензионный синдром. БЭН 1-2 степени. ИДС. Генерализованная ВУИ неуточненной этиологии с преимущественным поражением легких, ЖКТ (НЭК 2 ст.) тяжелой степени, реконвалесцент. Ретинопатия недоношенного 1 стадия, активная фаза, 3 зона. Функционирующее овальное окно. Нисходящий трахеобронхит. Эрозивно-язвенный гастрит, эзофагит. Кандидоз слизистых.

Врожденный нефротический синдром в сочетании с кистозной дисплазией почек в нашем наблюдении – достаточно редкое аутосомно-рецессивное наследуемое заболевание, характеризующееся внутриутробным началом массивной потерей с мочой белков, 90% из которых приходится на альбумины. Морфологически подтверждены наличие большого количества микрокист в тубулярном аппарате плюс подоцитопатия (сглаженность ножек подоцитов), гистохимически – отсутствие нефрина в щелевой диафрагме, что сопровождается выраженной потерей белка гломерулярным фильтром.

Следующий пример демонстрирует быстрое развитие уросепсиса и острого повреждения почек на

фоне врожденного порока развития у новорожденного ребенка.

Александр Г., родившийся 14.01.23 г. от 6 беременности, 3 родов на 39 неделе на фоне хронического цервицита (уреаплазмоз), гестационного сахарного диабета, с весом 3290 гр., длиной 54 см, оценкой по шкале Апгар: 8-8 баллов. На 3 скрининге обнаружен ВПР ОМС – двусторонний гидронефроз.

С рождения дебютировала инфекция мочевых путей с быстрым развитием уросепсиса, острого повреждения почек, позже присоединились анемический синдром (Hb снизился до 90 г/л, эритроциты – до $3,5 \times 10^{12}/л$), гиперазотемия: мочевины – 16,7 ммоль/л, креатинин – 264 мкмоль/л, умеренная недостаточность питания. УЗ исследование определило уменьшение размеров почек, расширение лоханок до 8-9 мм, обеднение кровотока по магистральному типу и в подкапсульной зоне, повышение эхогенности паренхимы, неоднородность ее, слева единичные округлые анэхогенные образования до 2 мм. Расширение мочеточников до 6-8 мм, отсутствие перистальтики: двусторонний мегауретер, дисплазия почечной ткани.

При микционной цистографии обнаружены заброс контраста в мочеточники и ЧЛС из мочевого пузыря в покое и во время микции, извитость и расширение обоих мочеточников, расширение чашечек и лоханок с обеих сторон (рис. 2, 3).



Рис. 2. Микционная цистограмма:
момент введения контраста



Рис. 3. Микционная цистограмма:
момент микции

В течение последующих недель отмечалось нарастание азотистых шлаков (креатинин – до 325 мкмоль/л), появились артериальная гипертензия до 110-120/70-80 мм рт.ст., олигурия – снижение диуреза до 1 мл/кг/ч, электролитные нарушения. Ребенок переведен в отделение реанимации, где в лечении продолжены инфузионная, антибактериальная терапии, проведена коррекция питания, электролитных расстройств. На фоне проводимой терапии состояние с положительной динамикой, купировался мочевого синдром, значительно снизились показатели креатинина до 100,7 мкмоль/л, мочевины до 4,6 ммоль/л. Больной консультирован специалистами НМИЦ Здоровья детей г. Москвы, рекомендована госпитализация в хирургическое отделение новорожденных детей и детей грудного возраста НМИЦ, где через неделю проведена цистоскопия с моделированием устьев мочеточника при помощи введения коллагена по 2,0 мл в каждое пузырно-мочеточниковое соустье.

Заключительный диагноз: ВПР ОМС – двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3-4 ст. Рефлексирующий уретерогидронефроз. ОПП в раннем неонатальном периоде. ХБП 4-5 ст. Вторичный обструктивный пиелонефрит, стадия частичной клинико-лабораторной ремиссии. Анемия легкой степени тяжести.

Последний ребенок, находившийся под наблюдением в отделении патологии новорожденных и раннего возраста ГУЗ КДКБ, отличен от предыдущего отсутствием ярких клинических проявлений

в виде активного бактериального воспаления и острого повреждения почек, а также оперативной коррекции ПМР после рождения с двусторонним пузырно-мочеточниковым рефлюксом с расширением и деформацией лоханок, чашечек и мочеточников. Несмотря на раннюю пренатальную диагностику двусторонней обструктивной уропатии, подтверждения ВАР сразу после рождения, семья не соблюдала намеченный план диспансерного наблюдения, ссылаясь на эпидемию, экономические причины. В настоящее время мальчику более 1,5 лет, и при контрольном исследовании помимо гидронефротической деформации почек и двустороннего мегауретера при компьютерной ангиографии выявлены помимо левостороннего пассивного ПМР 4 степени в момент наполнения контрастом мочевого пузыря, и двусторонний заброс с обеих сторон с расширением полостной системы почек и мочеточников в момент мочеиспускания. При компьютерной ангиографии в артериальную фазу контрастирования визуализировались деформация коркового слоя верхнего сегмента левой почки, а в отсроченную фазу – расширение мочеточников и ЧЛС и также дефект деформация верхнего сегмента левой почки (рис. 4).



Рис. 4. Компьютерная ангиография: Коронарная проекция.

Итак, случаи сочетания разных типов и групп представленных пороков становятся нередкими, сопровождаются интересными вариациями, иногда не описанными ранее, и, как правило, влекут за собой последствия, выраженность которых часто зависит от уровня сложности аномальной комбинации. Степень и скорость наступления неблагоприятного исхода и развития фатальных осложнений существенно возрастает в случаях сопряженности сложносочетаемых пороков с обструктивным компонентом, так как нарушение нормальной гидродинамики мочи в коллекторной системе почки вследствие наличия органического препятствия с закономерным повышением внутрилоханочного давления, форсируют быструю гибель почечной паренхимы. Понятие «фатальности» порока в данной ситуации предполагает несовместимые с жизнью состояния, в случаях, когда лечение не проводилось, или же вне зависимости от вида и объема терапии опасные для жизни осложнения и неблагоприятный исход избежать не удастся.

Врачи разных специальностей не перестают делиться опытом и впечатлениями, связанными с непосредственной работой с пациентами, родившимися со сложными пороками мочевой системы. Описание подобных случаев должно явиться обязательной и важнейшей составляющей их деятельности, поскольку информация такого рода полезна и имеет цель не только оперативности в постановке полноценного диагноза и определения оптимальной тактики ведения детей с врожденными аномалиями, но и предотвращения их возникновения или рождения заведомо обреченных пациентов.

Не исключено, что стабильный рост числа врожденных пороков развития почек и мочевыводящих путей, их многообразие связаны с умножением разнообразия триггерных факторов и их сочетанного влияния в период внутриутробного развития на эмбрион и плод. К их числу, несомненно, относятся экологические – нарушение химического состава воздуха, почвы, воды, солнечная радиация, также

далеко не на последнем месте – низкое качество продуктов питания, наличие в них обилия стабилизаторов, красителей, консервантов, имитаторов, усилителей вкуса. Богатый спектр и часто бесконтрольный прием лекарственных препаратов до-, и в период беременности, обладающих тератогенным действием, чаще есть результат искаженных, либо непроверенных источников информации, проблем доступности медицины. Особое внимание акушеры и педиатры, как обычно, в качестве возможных причин нарушений закладки и развития, в т. ч. ОМС уделяют росту числа инфекций, в том числе внутриутробных, передающихся половым путем. Не стоит недооценивать воздействие на женщин фертильного возраста ряда вредностей, непосредственно связанных с их профессиональной деятельностью, что касается, прежде всего, медицинских работников, сотрудников химических предприятий, связанных с радиацией, воздействием других физических факторов. Немаловажную роль в формировании нарушений развития влияет ухудшение репродуктивного и соматического здоровья будущих родителей в целом, накопление отрицательного генофонда.

Несмотря на имеющиеся сложности в диагностике пороков развития почек и мочевыводящих путей в детской практике, необходимо наладить четкое взаимодействие специалистов амбулаторного и стационарного уровней: акушеров-гинекологов, генетиков, неонатологов, урологов, нефрологов, врачей функциональной, лучевой диагностики, педиатров, определить строгую преемственность диагностических этапов, что, несомненно, в ближайшем будущем должно повлиять на снижение частоты случаев рождения детей с пороками ОМС, а также избежать, либо отсрочить наступление жизнеугрожающих осложнений и улучшить качество жизни пациентов с ВПР ОМС и их родственников.

Информация о финансировании.

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Е.П. Батаева – 35% (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи)

О.В. Балдынюк – 20% редактирование клинической составляющей статьи

И.В. Тимошенкова – 15% (предоставление результатов рентгеноконтрастных обследований)

Л.Р. Калинина – 20% (предоставление выписок из историй болезни)

А.Ю. Зеленева – 10% (предоставление выписки из истории болезни)

Список литературы:

1. Хмелевская И.Г., Бец О.Г., Архипова А.Г. Факторы риска и вероятность возникновения острой почечной недостаточности у детей с врожденными пороками развития мочевыделительной системы. Лечащий врач. 2020. 9. 7-10. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.69.90.001>.
2. Гаймоленко С.Г., Сущенко Р.А., Сидорова А.А., Дручкова С.Л., Мазин А.С. Обструктивные уropатии у новорожденных и детей грудного возраста. Ретроспективный анализ, алгоритм обследования. Забайкальский медицинский журнал. 2021. 1. 31-35.
3. Poudel A., Afsahan S., Dixit M. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract NeoReviews. 2016. V. 17. 1. 551-561. <https://doi:10.1542/neo.17-1-e18>.
4. Bekhernia M.R., Bekhernia N., Bainbridge M.N. Gu S et al. Whole-exome sequencing in the molecular diagnosis of individuals with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and identification of a new causative gene. Genet. Med. 2017. V. 19. 4. 412-420. <https://doi:10.1038/gim.2016.131>.
5. Батаева Е.П., Тимошенкова И.В., Зеленева А.Ю. Врожденные аномалии развития органов мочевой системы у детей: особенности диагностики. Забайкальский медицинский вестник. 2021. 4. 187-198. https://doi:10.52485/19986173_2021_4_187.

6. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л., Пекарева Н.А. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей: анализ современных принципов диагностики и прогностически значимых маркеров поражения почечной ткани. Неонатология. 2018. Т.6. 2. 78-86. <https://doi: 10.24411/2308-2402-2018-00020>.
7. Батаева Е.П., Зеленева А.Ю. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей – проблемы диагностики. Забайкальский медицинский журнал. 2019. 3. 9-12. https://doi:10.52485/19986173_2021_4_187.
8. Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. Частота и характер сочетанной врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей в структуре САКУТ-синдрома у детей. Нефрология. 2018. Т. 22. №3. 51-57. <https://doi:10.24884/1561-6274-2018-22-3-51-57>.
9. Чугунова О. Л., Иванов Д. О., Козлова Е. М. и др. Острое повреждение почек у новорожденных (проект клинических рекомендаций). Неонатология. 2019. 4. 68.
10. Selvi I., Baydilli N., Kizilay E. et al. Letter to the editor on the original article "Efficacy and risks of endoscopic treatment compared with vesicoureteral reimplantation in patients with high-severity vesicoureteral reflux: a systematic review and network meta-analysis". Eur J Pediatr 181, 419-420 (2022). <https://doi: org/10.1007/s00431-021-04227-4>.
11. Божендаев Т.А., Гусева Н.Б., Коноплев В.Д., Никитин С.С., Заботина Э.К. Клиническое наблюдение лечения пациента с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Педиатрия. 2022. Т. 101. 6. 163-167. <https://doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-163-167>.
12. Зоркин С.Н., Гурская А.С., Базиатов З.З., Шахновский Д.С.. Предикторы успеха эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Педиатрия. 2022. Т. 101. 6. 8-14. <https://doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-8-14>.

References:

1. Khmelevskaya I.G., Betz O.G., Arkhipova AG. Risk factors and the likelihood of acute renal failure in children with congenital malformations of the urinary system. Attending physician. 2020. 9. 7-10. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.69.90.001>. in Russian.
2. Gaimolenko S.G., Sushchenko R.A., Sidorova A.A., Druchkova S.L., Mazin A.S. Obstructive uropathies in newborns and infants. Retrospective analysis, examination algorithm. Zabaikalsky Medical Journal. 2021. 1. 31-35. in Russian.
3. Poudel A., Afsahan S., Dixit M. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract NeoReviews. 2016. V. 17. 1. 551-561. <https://doi:10.1542/neo.17-1-e18>.
4. Bekhernia M.R., Bekhernia N., Bainbridge M.N. Gu S et al. Whole-exome sequencing in the molecular diagnosis of individuals with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and identification of a new causative gene. Genet. Med. 2017. V. 19. 4. 412-420. <https://doi:10.1038/gim.2016.131>.
5. Bataeva E.P., Timoshenkova I.V., Zeleneva A.Yu. Congenital anomalies of the development of the urinary system organs in children: diagnostic features. Zabaikalsky Medical Bulletin. 2021. 4. 187-198. doi: 10.52485/19986173_2021_4_187. in Russian.
6. Pavlova V.S., Kryuchko D.S., Podurovskaya Yu.L., Pekareva N.A. Congenital malformations of the kidneys and urinary tract: analysis of modern principles of diagnosis and prognostically significant markers of renal tissue damage. Neonatology. 2018. Vol.6. 2. 78-86. <https://doi: 10.24411/2308-2402-2018-00020>. in Russian.
7. Bataeva E.P., Zeleneva A.Yu. Vesicoureteral reflux in children - diagnostic problems. Zabaikalsky Medical Journal. 2019. 3. 9-12. https://doi:10.52485/19986173_2021_4_187. in Russian.
8. Kutyrlo I.E., Savenkova N.D. The frequency and nature of combined congenital anomalies of the kidneys and urinary tract in the structure of CAKUT syndrome in children. Nephrology. 2018. Vol. 22. No. 3. 51-57. <https://doi:10.24884/1561-6274-2018-22-3-51-57>. in Russian.
9. Chugunova O. L., Ivanov D. O., Kozlova E. M., etc. Acute kidney injury in newborns (draft clinical recommendations). Neonatology. 2019. 4. 68. in Russian.
10. Selvi I., Baydilli N., Kizilay E. et al. Letter to the editor on the original article "Efficacy and risks of endoscopic treatment compared with vesicoureteral reimplantation in patients with high-severity

vesicoureteral reflux: a systematic review and network meta-analysis". Eur J Pediatr 181, 419-420 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00431-021>.

11. Bozhendaev T.A., Guseva N.B., Konoplev V.D., Nikitin S.S., Zabolina E.K. Clinical observation of the treatment of a patient with vesicoureteral reflux. Pediatrics. 2022. Vol. 101. 6. 163-167. [https://DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-163-167](https://DOI:10.24110/0031-403X-2022-101-6-163-167). in Russian.
12. Zorkin S.N., Gurskaya A.S., Baziatov Z.Z., Shakhnovsky D.S.. Predictors of success of endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children. Pediatrics. 2022. Vol. 101. 6. 8-14. [https://doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-8-14](https://doi:10.24110/0031-403X-2022-101-6-8-14). in Russian.

Игнатьева А.В., Кочерова В.В., Соктоева Н.С., Батаева Е.П.

**ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕНЕСЕННОЙ МАТЕРЬЮ
ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, НА ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 А*

Резюме. С начала пандемии COVID-19 появлялись сообщения об особенностях течения новой коронавирусной инфекции в особой группе пациентов – беременных женщин. Физиологические, иммунологические изменения в организме беременной приводят к преобразованию врожденных и адаптивных иммунных реакций из воспалительного фенотипа в противовоспалительный, подавляя реакции иммунного отторжения плода и способствуя пассивной передаче материнских антител к плоду. В настоящее время имеются данные о возможной вертикальной передаче новой коронавирусной инфекции от матери к плоду и воздействию SARS-CoV2 на плод, на тромbogenную направленность гемостаза, с развитием неблагоприятных исходов. Представлен обзор данных литературы, иллюстрированный клиническим случаем неблагоприятного перинатального исхода перенесенной инфекции COVID-19 во время беременности, с развитием нарушения гемостаза у новорожденного.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, дети, беременность, исход, гемостаз

Ignatyeva A.V., Kocherova V.V., Soktoeva N.S., Bataeva E.P.

**IMPACT OF A NOVEL CORONAVIRUS INFECTION EXPERIENCED DURING
PREGNANCY ON PERINATAL OUTCOMES***Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000*

Abstract. Since the beginning of the COVID-19 pandemic, there have been reports about the peculiarities of the course of a new coronavirus infection in a special group of patients - pregnant women. Physiological, immunological changes in the pregnant woman's body lead to the transformation of innate and adaptive immune responses from an inflammatory phenotype to an anti-inflammatory one, suppressing fetal immune rejection reactions and contributing to the passive transmission of maternal antibodies to the fetus. Currently, there is evidence of possible vertical transmission of a new coronavirus infection from mother to fetus and the impact of SARS-CoV2 on the fetus on the thrombogenic orientation of its hemostasis, with the development of adverse outcomes. Literature review and clinical case of an unfavorable perinatal outcome of a COVID-19 infection during pregnancy with the development of hemostasis disorder in a newborn are presented.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, children, pregnancy, outcomes, hemostasis

В конце 2019 г. медицинское сообщество столкнулось с новой инфекцией, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2, выявленной в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай. Вспышка COVID-19 распространилась очень быстро на все континенты [1]. 31 января 2020 года ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. По состоянию на 13 марта SARS-CoV-2 был подтвержден в 127 странах, 145 166 случаев заболевания и 5 428 смертей по всему миру [2,3]. По состоянию на 26 апреля 2020 года инфекция привела к глобальной пандемии, охватившей 213 стран [3].

По этиологии COVID-19, похож на два других коронавируса, SARS-CoV, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром и MERS-CoV – ближневосточный респираторный вирус, которые вызывают опасные для жизни респираторные инфекции и системные осложнения как у детей, так и у взрослых, в том числе и беременных [4]. Данные респираторные инфекции продемонстрировали повышенный риск неблагоприятных акушерских осложнений у матери, в связи с физиологическими изменениями, происходящими во время беременности в иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах. Перестройка организма во время беременности предрасполагает к повышенному воздействию патогенных инфекционных агентов и развитию тяжелой инфекции, которая может привести к более

высокой заболеваемости и смертности матери и плода. У беременных с пневмонией чаще происходят преждевременные роды, рождаются дети с низкой массой тела, выше частота проведения кесарева сечения. Кроме того, во время беременности повышается предрасположенность к развитию гипертензии и гестационного сахарного диабета, которые в настоящее время являются признанными факторами риска развития тяжелого острого респираторного синдрома, вызываемого коронавирусами, в том числе и SARS-CoV-2. [5].

В настоящее время известно, что патогенез COVID-19 представляет собой две различные, но перекрывающиеся фазы инфекции SARS-CoV-2: первая запускается самим вирусом, а вторая – иммунным ответом организма человека [6]. Роль рецептора для SARS-CoV-2 выполняет ангиотензинпревращающий рецептор 2-го типа ACE2, экспрессируемый клетками тканей различных органов и систем: легких, кишечника, почек, сосудов, а также слизистой оболочкой ротовой полости, что объясняет разнонаправленное действие вируса и запускает иммунное воспаление [7]. Особым свойством вируса SARS-CoV-2 является тропность к эндотелию сосудов с развитием эндотелиита, который влечет за собой ряд характерных нарушений свертывающей системы крови во время беременности и может потенциально оказывать влияние на состояние плода и новорожденного, у которого система гемостаза претерпевает ряд изменений в неонатальном периоде. Таким образом, любой инфекционно-воспалительный процесс может привести к нарушению равновесия коагуляционных и антикоагулянтных факторов в системе гемостаза новорожденного ребенка [8]. Физиологические иммунологические изменения в организме беременной приводят к преобразованию врожденных и адаптивных иммунных реакций из воспалительного фенотипа в противовоспалительный, подавляя реакции иммунного отторжения плода и способствуя пассивной передаче материнских антител к плоду.

При изучении гуморального иммунитета установлено, что у переболевших антитела (АТ) вырабатываются как к гликопротеинам шипа, так и к другим протеинам (нуклеокапсида прежде всего, а также мембраны и др.). При этом S1 субъединица шипа содержит RBD –receptor-binding domain, через который вирус соединяется с рецептором ACE2 и проникает внутрь клетки, будучи основной мишенью для нейтрализующих АТ организма хозяина против прищельца. Поэтому в сыворотке переболевших COVID-19 различными группами исследователей определялись антитела против возбудителя, в том числе нейтрализующие, являющиеся хорошими маркерами защитного гуморального иммунитета [9]. При инфицировании SARS-CoV-2 проведенные исследования, продемонстрировали появление пика специфических противовирусных антител класса IgM на 9 день заболевания с переключением на антитела класса IgG через 2 недели [10]. Инфицирование высокопатогенным вирусом SARS-CoV у отдельных больных приводит к сероконверсии уже на 4 день, к 14 дню антитела против коронавируса есть у большинства пациентов, при этом нейтрализующие антитела класса IgG сохраняются как минимум в течение 2 лет [11]. Врожденный иммунитет дает стимул для дальнейшего развития реакций гуморального и клеточного приобретенного иммунитета, включая представление чужеродных антигенов, привлечение иммунокомпетентных клеток в очаг инфекции, активацию их пролиферации и дифференцировки за счет действия хемокинов и цитокинов [12].

В настоящее время, вертикальная передача вируса SARS-CoV-2 – от женщины к ребенку до или во время родов – остается дискуссионной. По данным Villar J. и соавт. (2021), 13% новорожденных от женщин с положительным результатом теста также дали положительный результат. Консорциум INTERGROWTH-21st провел проспективное обсервационное исследование, чтобы оценить связь между COVID-19 и исходами матери и новорожденного у беременных с диагнозом COVID-19. В исследование были включены 706 беременных женщин с диагнозом COVID-19 и 1424 беременных без диагноза COVID-19 из 43 учреждений в 18 странах (Аргентина, Бразилия, Египет, Франция, Гана, Индия, Индонезия, Италия, Япония, Мексика, Нигерия, Северная Македония, Пакистан, Россия, Испания, Швейцария, Великобритания и США). Женщины с диагнозом COVID-19 были подвержены более высокому риску: преэклампсии/эклампсии (ОР: 1,76; ДИ [1,27–2,43]), тяжелых инфекций (ОР: 3,38; ДИ [1,63–7,01]), необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) (ОР: 5,04; ДИ [3,13–8,10]), материнской смертности (ОР: 22,3; ДИ [2,88–172]), преждевременных родов (ОР: 1,59; ДИ [1,30–1,94]), индексу тяжелой перинатальной заболеваемости и смертности (ОР: 2,14; ДИ [1,66–

2,75]). Дали положительный результат 12,1% новорожденных, рожденных от женщин с положительным результатом теста [13].

В Швеции в феврале 2021 г. описан случай вертикального пути инфицирования. 27-летняя женщина (беременность 2, роды 1) была доставлена в региональную университетскую больницу «Сконе» в г. Мальмё (Швеция) на сроке беременности 34 недели гестации. В течение 3-х дней у женщины регистрировалась лихорадка, боли в животе и уменьшения шевеления плода. За 1 день до госпитализации у нее появился сухой кашель. При госпитализации получен результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) тест (+) на SARS-CoV-2. Учитывая патологическую картину КТГ, проведено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения. У новорожденного не было признаков самостоятельного дыхания, что потребовало проведения реанимационных мероприятий. Через 48 часов после рождения у ребенка получен ПЦР тест (+) на SARS-CoV-2. В плаценте при иммуногистохимическом анализе обнаружен нуклеопротеин SARS-CoV-2. У ребенка также выработались антитела против вируса, и после родов у него не было серьезных симптомов. Выявленные положительные ПЦР тесты младенца и плаценты, позволили диагностировать интранатальное инфицирование коронавирусом [14].

Шварц и Моротти исследовали плаценты 64 мертворожденных плодов и четырех случаев ранней неонатальной смерти, инфицированных SARS-CoV-2 диад мать-плод. Среди 68 плацент с повышенным содержанием фибрина в 63 (93%) случаях имело место массивное периворсинчатое отложение фибрина, которое сочеталось с некрозом трофобласта во всех 100% случаях, и с хроническим гистиоцитарным интервиллозитом в 98%. Хронический гистиоцитарный интервиллозит возник у 97% плацент, среди которых 94% имели одновременное массивное периворсинчатое отложение фибрина. Некроз ворсинчатого трофобласта присутствовал во всех. В дополнение к плацентиту, SARS-CoV-2 другие аномалии включали межворсинчатые тромбы/кровоизлияния в 37% случаев, виллит в 32%, мальперфузию сосудов матери в 18%, острый хориоамнионит в 13% и мальперфузии сосудов плода у 10% плацент. Таким образом, исследователи выделили триаду признаков: хронический гистиоцитарный интервиллозит, некроз трофобласта ворсинок, и повышенное содержание фибрина вплоть до уровня массивного периворсинчатого отложения фибрина, был введен термин плацентит SARS-CoV-2 [15]. Плацентит SARS-CoV-2, по-видимому, приводит к прогрессирующей деструкции плацентарной паренхимы, плацентарной дисфункции, мальперфузии и гипоксии плода, которая, вероятно, усугубляется дополнительными патологическими проявлениями, такими как плацентарные кровоизлияния, тромбогематомы, виллит, что делает плаценту неспособной выполнять свою функцию по насыщению плода кислородом. Таким образом, возникающая плацентарная недостаточность в конечном итоге приводит к поражению жизненно важных органов плода [16].

В доступной медицинской и научной литературе публикуются немногочисленные клинические наблюдения развития неонатальных тромбозов мозговых сосудов, эмболии артериального протока, левой ветви легочной артерии и легочного ствола, причиной которых считают перенесенную матерями новую коронавирусную инфекцию в 3 триместре беременности. Во всех случаях наблюдений проводились многочисленные генетические и лабораторные тесты для определения протромботической направленности гемостаза у младенцев, однако выявлен только положительный результат на антитела Ig G против SARS-CoV-2. Именно этот факт послужил основанием к выводам об ассоциации заболевания матери перед родами и развитием нарушения гемостаза у ее ребенка [17, 18].

На данный момент проблема изменения гемостаза, перинатальных исходов перенесенной коронавирусной инфекции до конца не изучена, некоторые исследователи отрицают связь заражения COVID-19 матерей с заболеваемостью у детей, какие-то в своих работах её подтверждают. На многие вопросы ещё не получены ответы.

Представляется клиническое наблюдение ребенка, родившегося от матери, перенесшей COVID-19 в 3 триместре беременности.

Мальчик Г. от 1 беременности, наступившей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Беременность протекала с осложнениями, у женщины регистрировались угроза прерывания, отеки, заболевание коронавирусной инфекцией средней степени тяжести на сроке 30 недель гестации (ПЦР тест (+) на SARS-CoV-2). В период активного инфекционного процесса женщина наблюдалась

в инфекционной больнице, но от проведения противовирусной и противовоспалительной терапии отказалась. Ребенок родился на сроке гестации 35 недель с массой тела 2650 г путем экстренного кесарева сечения. Показанием к оперативным родам послужил отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) – чисто ягодичное предлежание плода, интерстициально-субсерозная миома матки, преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ). В родильном зале были проведены: согревание, санация верхних дыхательных путей, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) через маску, на 1 минуте оценка по шкале Апгар составила 5 баллов, на 5-ой минуте – 3 балла. У ребенка отмечалось нарушение самостоятельного дыхания с рождения и прогрессирование дыхательной недостаточности в дальнейшем.

Тяжесть состояния, необычность реализации и прогрессирования дыхательных нарушений было связано с развитием массивного легочного кровотечения уже с рождения. У новорожденного выявлялось дыхание типа «гаспинг» и массивные пенистые выделения изо рта и носа ярко окрашенные кровью, с развитием десатурация до 40%. Для коррекции дыхательной недостаточности была проведена интубация, ИВЛ аппаратом Neoruff, при санации эндотрахеальной трубки (ЭТТ) получено обильное отделяемое, окрашенное алой кровью. Вследствие диагностированной гиповолемии (бледность, симптом бледного пятна более 5 сек, отсутствие периферической пульсации), был установлен пупочный катетер на 3-й минуте жизни, проведена коррекция гиповолемии и назначены кардиотонические препараты. Восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) проводилось *patrii chloridi* 0,9% с последующим титрованием *dopamini* 0,5% в дозе 5 мкг/кг/мин. На 22-й минуте отмечалось массивное легочное кровотечение, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, нарастали симптомы дыхательной недостаточности, вследствие чего младенец был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН).

Сразу после поступления в ОРИТН, в возрасте 42 минут была диагностирована остановка сердечной деятельности, проводились реанимационные мероприятия, сердечная деятельность восстановлена. Продолжена комбинированная кардиотоническая терапия (*dopamini*, *dobutamini*, *epinephrini hydrochloridum*) с повышением доз под контролем центральной гемодинамики. Объективно при осмотре выявлена бледность кожных покровов, спонтанно возникающие линейные экхимозы на руках и ногах. Отмечались тонико-клонические судороги в конечностях, клонусы диафрагмы. При измерении уровня глюкозы в крови диагностирована гипогликемия. На рентгенограмме органов грудной клетки легочная ткань с пониженной воздушностью т.н. "белые легкие", прослеживается воздушная бронхограмма. Вследствие продолжающегося легочного кровотечения проводилась антигеморрагическая терапия (*menadione sodium bisulfite*, титрование свежзамороженной плазмы), без клинического эффекта, что отражало врожденный глубокий дефицит коагуляционных факторов.

В лабораторных исследованиях обращали внимание в гемограмме признаки врожденной тяжелой анемии (RBC 2,37*10¹²/л, HGB 89 г/л, HCT 31,6%, MCV, 133,3 фл.), лейкоцитоз (WBC 15,87*10⁹/л) и гипокоагуляции (АЧТВ 86,5 сек, Фибриноген 0,78 г/л, ПВ 30,2 сек, ПТИ 43,0 %, МНО 2,33, Длительность кровотечения по Дукке 1,15 мин). Учитывая анамнез, клиническую картину, ребенок отнесен к группе высокого риска по реализации инфекционного процесса, на период диагностического поиска назначена антибактериальная терапия, соответствующая принятым алгоритмам «Антибактериальной терапии у новорожденных в Забайкальском крае» (*ampicillini* + *sulbactami*). Для купирования генерализованных судорог ребенку применялся *diazepamum* в дозе 0,5 мг/кг. Определена группы крови и фенотип (Фенотип эритроцитов – Cw(-) cc D EE kk, Группа крови 0(I) Rh положительный). При рождении проведен забор крови на антитела к коронавирусу SARS-CoV-2-S IgM 0,05 S/CO (отрицательный – <0,8 S/CO), SARS-CoV-2-S (spike-RBD домен) IgG 698,1 BAU/мл (положительный – >10,00 BAU/мл).

Смоментарождения, по экстренным показаниям новорожденному ребенку проведены инструментальные методы исследования. При ЭхоКГ исследовании зарегистрированы резко сниженные показатели сократительной способности миокарда левого желудочка и сердечного выброса, функционирующее овальное окно (ФОО). По результатам нейросонографии (НСГ) диагностированы отек головного мозга и реверсный кровоток по мозговым артериям. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек выявлены диффузные изменения почек, признаки незрелости, реактивные

изменения сосудов печени, отсутствие моторики кишечника. По результатам анамнеза, клинической картины и дополнительных методов исследования ребенку выставлен основной диагноз: Асфиксия тяжелой степени (P21.0). Перинатальное гематологическое нарушение неуточненное (коагулопатия неуточненная) (P61.9). Осложнения основного диагноза: Массивное легочное кровотечение (P26.1). Гиповолемический шок (R57.1). Постгеморрагическая анемия (P61.8.). Фон: Другие случаи недоношенности на сроке гестации 35 недель (P07.3).

Несмотря на проведение необходимых лечебных мероприятий, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось и произошла повторная остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия эффекта не имели. Была констатирована смерть ребенка. Продолжительность жизни составила: 5 часов 30 минут.

По данным клинко-патологоанатомического эпикриза, основным заболеванием ребенка следует считать: Фетальный гепатит с развитием печеночно-клеточной недостаточности, характеризующейся снижением факторов коагуляции и их ингибиторов, нарушением функции тромбоцитов, в совокупности с эндотелиальной дисфункцией сосудов внутренних органов и нарушением целостности эндотелия и как следствие повышение его проницаемости, что привело к развитию массивного легочного кровотечения, явившегося непосредственной причиной смерти.

При патологоанатомическом исследовании плаценты, обращало внимание: незрелость плаценты с выраженными инволюционно-дистрофическими изменениями, хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсированная форма, острая плацентарная недостаточность, субкомпенсированная форма, некроз трофобласта ворсинок и избыточное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве и базальной пластинке, облитерационная ангиопатия стволковых ворсин, диффузно-очаговый экстраплацентарный мембранит, париетальный интервиллезит, очаговый базальный децидуит, интервиллезит (средняя степень инфицирования по смешанному пути). Из приведенного описания плаценты, можно выделить триаду признаков, соответствующих, описанному в литературе плацентиту SARS-CoV-2: некроз трофобласта ворсинок, избыточное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве и базальной пластинке, интервиллезит.

Таким образом, в представленном наблюдении причиной неблагоприятного перинатального исхода у женщины с перенесенной новой коронавирусной инфекцией за 4 недели до родов послужили значительные нарушения в фетоплацентарной системе. Учитывая значительно повышенные уровни иммуноглобулинов класса G и отсутствие класса M против коронавирусной инфекции у ребенка, очевидно трансплацентарное прохождение иммуноглобулинов к плоду. При заборе мазка методом ПЦР у младенца, получен отрицательный результат, что также исключает его острое заболевание. Прогрессирование плацентарной недостаточности с ее инфекционным воспалением и развитием ангиопатии плацентарных ворсин, привело к развитию фетального гепатита, и печеночной недостаточности. Развитие тяжелой коагулопатии с рождения, отложение гемосидерина в тканях плевральной полости (обнаруженного при постмортальном гистологическом исследовании) свидетельствуют о развитии кровотечения не менее чем за 2 суток до рождения ребенка.

Приведенный клинический пример неблагоприятного перинатального исхода заболевания ребенка, родившегося на сроке беременности 35 недель. Основной причиной летального исхода развитие неуправляемого кровотечения, как проявление глубокого дефицита факторов свертывания на фоне печеночной недостаточности. При сопоставлении данного клинического примера с данными международных научно-медицинских публикаций отмечается схожий анамнестический, клинический и лабораторный статус заболевания у новорожденного ребенка [17, 18]. Из чего мы предполагаем, что новая коронавирусная инфекция неблагоприятно сказывается на течении беременности и влияет на исходы перинатального периода, что делает необходимым разработку программ своевременной профилактики и лечения указанной инфекции в когорте беременных женщин.

Информация о финансировании.

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Игнатьева А.В. – 50 % (разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Кочерова В.В. – 30 % (разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания).

Соктоева Н.С. – 20% (обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование текста статьи, утверждение рукописи для публикации).

Батаева Е.П. – 10% (обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование текста статьи, утверждение рукописи для публикации).

Список литературы:

1. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. 395. 497-506. Doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020. 395 (10223). 507-513. Doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-72020.
3. Zhang Z.-J., Yu X.-J., Fu T., et al. Novel Coronavirus Infection in Newborn Babies Under 28 Days in China. *European Respiratory Journal*. 2020. 55(6)/ 2000697. Doi: 10.1183/13993003.00697-202.
4. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. MFM 2. 100107. 2020. 2(2).100107. Doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
5. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2021. 27(3). 70-77. Doi: 10.17116/repro20212703170.
6. Bellanti J.A. The role of the allergist/immunologist in the COVID19 pandemic: A Janus-faced presentation. *Allergy Asthma Proc*. 2020. 41(6). 397-412. Doi: 10.2500/aap.2020.41.200072.
7. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 12(1). 2020. 7-21. Doi:10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21.
8. Игнатьева А.В., Цыбиков Н.Н., Соктоева Н.С., Сибира О.Ф. Гемостаз у детей, родившихся от матерей с COVID-19. Актуальные проблемы патофизиологии. Сборник научных статей Международной научно-практической конференции. Под общей редакцией Н.В. Ларёвой. Чита. 2022. 87-89.
9. Moderbacher C.R., Ramirez S.I., Don J.M. et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV2 in acute COVID-19 and association with age and disease severity. *Cell*. 2020. 183(4)/ 996-1012.e19. Doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
10. Zhou P., Yang X., Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. 579(7798). 270-273. Doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
11. Li C., Wu H., Yan H. et al. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J. Immunol*. 2008. 181(8). 5490-5500. Doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5490.
12. Ivashkiv L., Donlin L. Regulation of type I interferon responses. *Nature reviews Immunology*. 2014. 14(1). 36-49. Doi: 10.1038/nri3581.
13. José Villar, MD; Shabina Ariff, MD; Robert B. Gunier, PhD; et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 InfectionThe INTERCOVID Multinational Cohort Study *JAMA Pediatr*. 2021. 175(8). 817-826. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.

14. Zaigham M., Holmberg A., Karlberg M.L., et al. Intrauterine vertical SARS-CoV-2 infection: a case confirming transplacental transmission followed by divergence of the viral genome. *BJOG*. 2021 Jul. 128(8).1388-1394. doi. 10111/1471-0528/16682.
15. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: Trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020. 12. 1308. doi: 10.3390/v12111308.
16. Schwartz D.A., Avvad-Portari E., Babál P., et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury: A study of 68 cases with SARS-CoV-2 placentitis from 12 countries. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2022 doi: 10.5858/arpa.2022-0029-SA.
17. Campi F., Longo D., Bersani I., et al. Neonatal Cerebral Venous Thrombosis following Maternal SARS-CoV-2 infection in Pregnancy *Neonatology*. 2022. 119(2). 268-272. doi: 10.1159/000520537.
18. Abdulaziz-Opiela G., Sobielaj A., Sibrecht G., et al. Prenatal and Neonatal Pulmonary Thrombosis as a Potential Complication of SARS-CoV-2 Infection in Late Pregnancy. *Int J Mol Sc.* 2023 Apr 21. 24(8). 7629. doi: 10.3390/ijms24087629.

References:

1. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. 395. 497-506. Doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020. 395 (10223). 507-513. Doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-72020.
3. Zhang Z.-J., Yu X.-J., Fu T., et al. Novel Coronavirus Infection in Newborn Babies Under 28 Days in China. *European Respiratory Journal*. 2020. 55(6)/ 2000697. Doi: 10.1183/13993003.00697-202.
4. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol. MFM* 2. 100107. 2020. 2(2).100107. Doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
5. Adamyan L.V., Vechorko V.I., Konysheva O.V., Harchenko E.I. Pregnancy and COVID-19: current issues (literature review). *Problemy reprodukci*. 2021. 27(3). 70-77. Doi: 10.17116/repro20212703170. in Russian.
6. Bellanti J.A. The role of the allergist/immunologist in the COVID19 pandemic: A Janus-faced presentation. *Allergy Asthma Proc*. 2020. 41(6). 397-412. Doi: 10.2500/aap.2020.41.200072.
7. Belyakov N.A., Rassohin V.V., Yastrebova E.B. Coronavirus infection COVID-19. Nature of the virus, pathogenesis, clinical manifestations. *VIC-infekcia i immunosupressii*. 12(1). 2020. 7-21. Doi:10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21. in Russian.
8. Ignat'eva A.V., Cybikov N.N., Soktoeva N.S., Sibira O.F. Hemostasis in children born to mothers with COVID-19. Current problems of pathophysiology. Collection of scientific articles of the International Scientific and Practical Conference. Under the general editorship of N.V. Lareva. Chita, 2022. 87-89. in Russian.
9. Moderbacher C.R., Ramirez S.I., Don J.M. et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV2 in acute COVID-19 and association with age and disease severity. *Cell*. 2020. 183(4)/ 996-1012.e19. Doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
10. Zhou P., Yang X., Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. 579(7798). 270-273. Doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
11. Li C., Wu H., Yan H. et al. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J. Immunol*. 2008. 181(8). 5490-5500. Doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5490.
12. Ivashkiv L., Donlin L. Regulation of type I interferon responses. *Nature reviews Immunology*. 2014. 14(1). 36-49. Doi: 10.1038/nri3581.

13. José Villar, MD; Shabina Ariff, MD; Robert B. Gunier, PhD; et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection The INTERCOVID Multinational Cohort Study JAMA Pediatr. 2021. 175(8). 817-826. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
14. Zaigham M., Holmberg A., Karlberg M.L., et al. Intrauterine vertical SARS-CoV-2 infection: a case confirming transplacental transmission followed by divergence of the viral genome. BJOG. 2021 Jul. 128(8).1388-1394. doi. 10111/1471-0528/16682.
15. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: Trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2. Viruses. 2020. 12. 1308. doi: 10.3390/v12111308.
16. Schwartz D.A., Avvad-Portari E., Babál P., et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic-ischemic injury: A study of 68 cases with SARS-CoV-2 placentitis from 12 countries. Arch. Pathol. Lab. Med. 2022 doi: 10.5858/arpa.2022-0029-SA.
17. Campi F., Longo D., Bersani I., et al. Neonatal Cerebral Venous Thrombosis following Maternal SARS-CoV-2 infection in Pregnancy Neonatology. 2022. 119(2). 268-272. doi: 10.1159/000520537.
18. Abdulaziz-Opiela G., Sobielaj A., Sibrecht G., et al. Prenatal and Neonatal Pulmonary Thrombosis as a Potential Complication of SARS-CoV-2 Infection in Late Pregnancy. Int J Mol Sc. 2023 Apr 21. 24(8). 7629. doi: 10.3390/ijms24087629.

doi : 10.52485/19986173_2023_3_126

УДК 616.831-004-039.36

**Ма-Ван-дэ А.Ю., Ширшов Ю.А., Соболинская Ж.А., Ма-Ван-дэ Ю.А., Варфоломеев А. Е.
ИДИОПАТИЧЕСКАЯ СТРИАТОПАЛЛИДОДЕНТАТНАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ:
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 672000, г. Чита., ул. Горького, 39А.*

Резюме. Идиопатическая стриатопаллидодентатная кальцификация (болезнь/синдром Фара, идиопатическое неатеросклеротическое обызвествление внутримозговых сосудов, идиопатический кальциноз стенок сосудов головного мозга с прогрессирующей деменцией) — это хроническое нейродегенеративное заболевание с обменным компонентом, относящееся к группе орфанных. В основе данной нозологии — отложение солей кальция и железа в стенках мелких церебральных артерий, а также непосредственно в структурах центральной нервной системы: в больших полушариях головного мозга, базальных ганглиях, мозжечке. Учитывая множественное поражение различных отделов головного мозга, клиническая картина данного заболевания полиморфна и проявляется различными симптомами (астения, координаторные и речевые нарушения, экстрапирамидный синдром), что в совокупности с редкой встречаемостью приводит к значительным трудностям в диагностике и, как следствие, к более позднему началу лечения. В данной статье проведен обзор литературы по проблеме, а также описывается клинический случай болезни Фара у молодой пациентки. Дебют заболевания сопровождался фокальной цервикальной дистонией с дальнейшим постепенным вовлечением аксиальной мускулатуры и мускулатуры верхних конечностей в течение последующих нескольких лет.

Ключевые слова. Идиопатическая стриатопаллидодентатная кальцификация, болезнь/синдром Фара, идиопатическое неатеросклеротическое обызвествление внутримозговых сосудов, идиопатический кальциноз стенок сосудов головного мозга с прогрессирующей деменцией.

**Ma-Van-de A. Yu., Shirshov Yu. A., Sobolinskaya Zh. A., Ma-Van-de Yu. A., Varfolomeev A. E.
IDIOPATHIC STRIATOPALLIDODENTATE CALCIFICATION.
DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE.**

Chita State Medical Academy, 39 A Gorkogo str., Chita, 672090

Abstract. Idiopathic striatopallidodentate calcification (Fahr's disease/syndrome, idiopathic non-atherosclerotic calcification of intracerebral vessels, idiopathic calcification of the walls of cerebral vessels with progressive dementia) is a chronic neurodegenerative disease with an exchange component belonging to the orphan group. This nosology is based on the deposition of calcium and iron salts in the walls of small cerebral arteries, as well as directly in the structures of the central nervous system: in the cerebral hemispheres, basal ganglia, and cerebellum. Given the multiple lesions of various parts of the brain, the clinical picture of this disease is polymorphic and manifests itself with various symptoms (asthenia, coordination and speech disorders, extrapyramidal syndrome), which, together with a rare occurrence, leads to significant difficulties in diagnosis and, as a result, to a later onset. treatment. This article presents literature data and describes a clinical case of Fahr's disease in a young patient. The debut of the disease was accompanied by focal cervical dystonia with further gradual involvement of the axial muscles and muscles of the upper extremities over the next few years.

Keywords. Idiopathic striatopallidodentate calcification, Fahr's disease/syndrome, idiopathic non-atherosclerotic calcification of intracerebral vessels, idiopathic calcification of cerebral vascular walls with progressive dementia.

Кальцификация различных структур головного мозга была подробно описана немецким неврологом, профессором Гамбургского университета Карлом Теодором Фаром, который в 1930-х гг. обнаружил кальцинаты в области базальных ганглиев у 81-летнего пациента длительного страдавшего деменцией [1]. Так же известно, что ранее в 1850 г. Делакуром впервые была описана кальцификация сосудов головного мозга у мужчины 56-ти лет, у которого при жизни были диагностированы психические

изменения (вспыльчивость и жестокость), а также двигательные нарушения в виде слабости в нижних конечностях и тремора [2]. Немного позже, а именно в 1855 г., гистолог Бамбергер провёл подробное патологоанатомическое исследование кальцифицированных тонких сосудов головного мозга женщины, страдавшей умственной отсталостью и судорожными припадками [3].

На данный момент для обозначения наследственной и спорадической кальцификации структур головного мозга используется термин «первичная двусторонняя кальцификация головного мозга» (болезнь Фара) [4]. В том случае, если отложения кальция возникают по причине потенциально обратимых состояний, в частности из-за эндокринологических заболеваний, применяется термин «синдром кальцификации базальных ганглиев» (синдром Фара) [5].

Распространенность кальцификации мозговых структур составляет 1 случай на 1 млн. населения. Лица мужского пола заболевают несколько чаще, чем женского [6]. Заболевание часто протекает асимптомно, без каких-либо клинических проявлений; диагноз устанавливается в 1-2% случаев после проведения нейровизуализации. Так, в исследовании Н. Goldscheider с соавторами было установлено, что у 19 из 8000 пациентов, которым проводилась мультиспиральная компьютерная томография головного мозга (МСКТ ГМ), была обнаружена кальцификация базальных ганглиев, и только у 6 из них при осмотре выявлена неврологическая симптоматика [7].

В большинстве случаев болезнь Фара является наследственным заболеванием. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу. Установлено четыре гена, мутация которых ассоциирована с возникновением заболевания: SLC20A2, XPR1, PDGFRB и ген PDGFB [8].

Синдром кальцификации базальных ганглиев чаще всего развивается на фоне эндокринной патологии. Одной из причин является дефицит паратгормона, что приводит к гиперфосфатемии и гипокальциемии с последующим отложением кальция в структурах ЦНС [9]. Также синдром Фара встречается при таких состояниях, как синдром Кенни-Кэффи I типа у детей, синдром Коккейна, синдром Айкарди-Гутерса, синдром Дауна, митохондриальных миопатиях, инфекциях (ВИЧ, вирусы герпеса, краснуха, бруцеллёз, токсоплазмоз), интоксикация свинцом и др. [10].

Одним из ключевых звеньев патогенеза болезни являются нарушения в фосфорно-кальциевом обмене вследствие первичного (аутоиммунного) или послеоперационного аденоматоза щитовидной и/или паращитовидных желез. Другим возможным механизмом считают хронический респираторный алкалоз, который приводит к электролитным нарушениям в виде гиперкальциемии и гипонатриемии [6].

В зависимости от возраста дебюта и клинической симптоматики выделяют две формы болезни Фара – ювенильную и сенильную [11]. В классическом варианте заболевание начинается с утомляемости и нарушений координации движений (шаткости при ходьбе, изменений мелкой моторики), далее присоединяются дизартрия и непроизвольные насильственные движения (гиперкинезы). Часть больных в начале заболевания отмечают ночные «мышечные спазмы». Но все же при всей многогранности симптоматики в клинике преобладает экстрапирамидный синдром [12].

Для ювенильной формы БФ характерен дебют заболевания с экстрапирамидного синдрома в виде атетоза, хорей, хореоатетоза, патологических насильственных поз (торсионная дистония). Нередко встречается умственная отсталость различной степени выраженности, наличие судорожного синдрома. В дальнейшем по мере взросления возможна смена одной клинической формы на другую: переход от преобладания в клинической картине гиперкинетического синдрома к синдрому паркинсонизма [13].

Сенильная форма манифестирует в зрелом и пожилом возрасте. В неврологическом статусе выявляются симптомы паркинсонизма: олиго-брадикинезия, мышечная ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость. Также частым симптомом являются когнитивные нарушения, иногда до степени деменции. Нередко у пациентов присутствует пирамидная недостаточность, которая обычно слабо выражена [14].

Подтверждение диагноза осуществляется при помощи нейровизуализации. «Золотым стандартом» является МСКТ ГМ. При анализе изображений визуализируются множественные симметричные участки обызвествления – гиперденсивные очаги (рентген-синдром БФ) в проекции базальных ганглиев, колена внутренней капсулы и других отделах головного мозга, в т. ч. и в мозжечке [15]. При обследовании пациентов необходима лабораторная диагностика, а именно ионограмма с целью определения уровня

кальция, а также гормональный профиль – исследование уровня паратгормона [16].

При патологоанатомическом исследовании головного мозга выявляются участки с ветвистыми плотными белесоватыми сосудами, издающими под лезвием ножа дробный хруст. В гистологической картине характерно обнаружение кольцевидных отложений солей кальция, расположенных между адвентицией сосудов и средней оболочкой или пограничной мембраной глии [15, 17, 18].

Дифференциальная диагностика БФ проводится с паразитарными заболеваниями нервной системы – токсоплазмозом, эхинококкозом, цистицеркозом. Ведущее значение имеют достоверно собранный эпидемиологический анамнез и данные лабораторных обследований: РПГА, РНГА, РА, ПЦР-диагностика, направленные на обнаружение в крови и ликворе специфических маркеров возбудителя. Реже кальцификацию базальных ганглиев дифференцируют с туберозным склерозом Бурневия, при котором поражается центральная нервная система и кожные покровы (экзантема) [7].

В настоящий момент этиотропной терапии кальцификации базальных ганглиев не существует. При наследственной форме лечение носит симптоматический характер, терапия вторичных форм направлена на лечение основного заболевания. И в первом, и во втором случае целью симптоматической терапии является купирование основных клинических проявлений заболевания; при наличии синдрома паркинсонизма используют противопаркинсонические препараты (леводопа, амантадин), при гиперкинетическом синдроме – холинолитики, антиконвульсанты, ботулотоксин, при расстройствах эмоционально-волевой сферы антидепрессанты, в случае развития психоза – с осторожностью атипичные нейролептики. Также в лечении активно используют антиоксиданты, ноотропные препараты и инфузионную терапию [19].

Клиническое наблюдение. Женщина, 38 лет, обратилась с жалобами на неловкость и непроизвольные движения в правой кисти, ухудшение речи (речь стала неразборчива, «каша во рту»). Болеет в течение последних 5-7 лет, когда стали беспокоить непроизвольные, насильственные повороты головы в правую сторону. Обследована неврологом, паркинсологом, выставлен диагноз – цервикальная дистония. Ввиду отсутствия эффективности от проводимого лечения (клоназепам, тригексифенидил), рекомендована ботулинотерапия, которую пациентка получала до момента обращения с умеренным положительным эффектом. Ухудшение состояния с лета 2022 г., когда стало беспокоить чувство неловкости в правой кисти (не могла выполнять движения, связанные с мелкой моторикой, нарушилось письмо), периодически отмечались непроизвольные движения в руке, постепенно ухудшилась речь, что и послужило причиной для обращения.

Неврологический статус. Сознание ясное, в личности и пространстве ориентирована верно. На вопросы отвечает по существу, фон настроения ровный. Функция обоняния не нарушена, со стороны зрения жалобы не высказывает. Глазные щели D=S, птоза нет. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Лицо симметричное, слух не нарушен, головокружение отрицает. Речь изменена – замедленная, дизартрия. Глоточный и нёбный рефлексы живые. При осмотре языка девиации, атрофии, фибриллярных подёргиваний нет. Симптомы орального автоматизма отрицательные. Двигательная сфера. Сила в верхних и нижних конечностях достаточная – 5 баллов, D=S. Глубокие рефлексы с рук живые D=S, с ног оживлены D=S. Мышечный тонус повышен по пластическому типу в верхней правой конечности, D>S. При оценке ходьбы – ахейрокинез с преобладанием справа. Координаторная сфера. В позе Ромберга лёгкая атаксия. Пальце-носовую пробу выполняет с лёгким мимопопаданием с 2-х сторон, пяточно-коленную пробу выполняет без ошибок. Указательную пробу, пробу на диадохоккинез выполняет удовлетворительно. Чувствительность поверхностная, болевая и температурная, глубокая и вибрационная не нарушены.

На основании жалоб, анамнеза развития заболевания, неврологического статуса был выставлен предварительный диагноз: Мультифокальная дистония. Назначен клоназепам 1 мг в сутки вечером, холина альфосцерат 400 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки, рекомендовано продолжить ботулинотерапию в прежнем объёме. Дополнительно рекомендовано проведение МСКТ ГМ.

Повторный осмотр через 1,5 месяца. Отмечает улучшение состояния на фоне проводимого лечения – речь улучшилась, стала более чёткой, в процессе разговора не устаёт, также отмечает улучшение общего самочувствия. Неловкость в правой кисти сохраняется, но частота и интенсивность непроизвольных

движений уменьшилась. При анализе данных МСКТ ГМ выявлена двусторонняя, симметричная кальцификация в области базальных ганглиев (бледный шар, субталамическое ядро), единичные очаги в таламусе с 2-х сторон (рисунок).



Рис.1 Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга без контрастного усиления. На снимках № 1 и 2 визуализируются гиперинтенсивные симметричные очаги в области базальных ганглиев (выделены красным).

Учитывая результаты МСКТ ГМ, неврологический статус, анамнез заболевания, положительный ответ на терапию, диагноз был уточнен: Идиопатическая кальцификация базальных ганглиев (болезнь Фара). Гиперкинетический синдром. Дизартрия.

Терапия, назначенная ранее, оставлена в прежнем объеме, рекомендовано исследование уровня паратгормона, кальция крови, УЗИ щитовидной и паращитовидных желёз, консультация эндокринолога.

Повторный осмотр через 2 месяца. Отмечается положительная динамика в виде улучшения речи – дизартрия менее выражена, непроизвольные движения в кисти практически не беспокоят, письмо даётся с трудом, но возможно. Субъективно отмечает улучшение общего состояния. По результатам рекомендованных обследований отклонений не выявлено. Диагноз: БФ; терапию в виде приёма клоназепама в дозировке 1 мг на ночь и инъекции ботулотоксина решено продолжить.

Обсуждение. В приведенном случае продемонстрировано течение редкого (орфанного) заболевания (болезни Фара) у пациентки 38 лет. Дебют болезни пришелся на возраст 30-32 года, что относит его к ювенильной форме. Начало кальцификации подкорковых структур головного мозга сопровождалось появлением фокального гиперкинеза мышц шеи (цервикальная дистония), с последующим вовлечением аксиальной мускулатуры и мускулатуры верхней конечности, а также присоединением речевых нарушений в виде дизартрии. Диагностика стала возможна благодаря точно собранному анамнезу заболевания, оценки неврологического статуса, проведенной дифференциальной диагностики и данных нейровизуализации (очаги кальцификации).

Выводы. Болезнь Фара – хроническое нейродегенеративное заболевание, возникающее в результате отложения солей кальция в различных отделах центральной нервной системы. Клиника в основном обусловлена вовлечением подкорковых структур, а именно, базальных ганглиев. Несмотря на клинический полиморфизм, отмечается преобладанием экстрапирамидного синдрома в виде гиперкинезов и паркинсонизма. Обоснование диагноза возможно только при использовании инструментальных методов обследования – мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга. Этиотропное лечение в настоящий момент не разработано и ограничивается только симптоматической терапией с целью улучшения качества жизни и трудового прогноза пациента.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Написание литературного обзора не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Ма-Ван-дэ А. Ю. – 45% (разработка концепции и дизайна литературного обзора, подбор и анализ литературы по теме, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Ширшов Ю. А. – 20% (анализ подобранной литературы, техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Варфоломеев А. Е – 15 % (подбор литературы по теме).

Соболинская Ж. А – 10 % (сбор, анализ и интерпретация данных).

Ма-Ван-дэ Ю. А – 10 % (сбор данных, техническое редактирование).

Список литературы:

1. Acou M., Vanslembrouck J., Deblaere K., Bauters W., Achten E. Fahr disease. JBR-BTR. 2008. 1. 19.
2. Delacour A. Ossification des capillaires du cerveau. Ann Med Psychol. 1850. 2. 458–461.
3. Bamberger, Von Rokitansky K. Lehrbuch der Pathologischen Anatomie. Vienna: Wilhelm Braumuller. 1856.
4. Ferreira L. D., Mendes de Oliveira JR. The need for consensus on primary familial brain calcification nomenclature. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 2018. 4. 291–293.
5. Shoback D. M., et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016. 6. 2300–2312.
6. Тищенко В. Н., Тищенко Г. В. Болезнь Фара при патологоанатомическом исследовании (случай из практики). Проблемы здоровья и экологии. 2013. 2. 146-150.
7. Иванченко Е. Н., Шеденко М. И., Спизарский Е. В., Долгановская Н.А., Кондратьева А.А. Омский психиатрический журнал. 2016. 3. 11-15.
8. Maeda K., Idehara R., Nakamura H., Hirai A. Anticipation of familial idiopathic basal ganglia calcification? Internal Medicine Journal. 2012. 8. 987.
9. Bruyn G. W., Bots G. T., Staal A. Familial bilateral vascular calcification in the central nervous system. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1964. 67. 342-376.
10. Zisimopoulou V., Siatouni A., Tsoukalos G., Tavernarakis A., Gatzonis S. Extensive bilateral intracranial calcifications: a case of iatrogenic hypoparathyroidism. Case Reports in Medicine. 2013.
11. Lester J., Zúñiga C., Díaz Set-al. Diffuse intracranial calcinosis: Fahr disease. Archives of neurology. 2006. 63. 1806-1807.
12. Козлов С.И., Ерофеева Л.А. Болезнь Фара. Клиническое наблюдение распространенной идиопатической кальцификации подкорковых структур, коморбидной с гипопаратиреозом. Омский психиатрический журнал. 2018. 4. 14-17.
13. Гусев Е. И., Коновалов А.Н., Гехт А. Б. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019. 197-200.
14. Алферова В. В., Амосова Н. А., Богданов Р.Р. Клинические рекомендации. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма. 2016. 25-30.
15. Евтушенко С. К., Евтушенко И. А. Патогенез и клинические проявления ювенильной и сенильной форм болезни Фара (научный обзор). Международный неврологический журнал. 2016. 1. 159-162.
16. Трухан Д. И., Лебедев О. И. Изменения органа зрения при заболеваниях внутренних органов. 2014. 170-193.
17. Proniska E., Kulczycki J., Rovinska E., Kuran W. Abolished phosphaturic response to parathormone in adult patients with Fahr disease and its restoration after propranolol administration. Journal of Neurology. 1988. 235. 185-187.

18. Rossi N., Morena M. Calcification of the basal ganglia and Fahr disease. Report of two clinical cases and review of the literature. *Recenti Progressi in Medicina*. 2009. 84. 192-198.
19. Евтушенко С. К. Синдром болезни Фара (соматоневрологические проявления). Редкие и труднодиагностируемые заболевания нервной системы. 2003. 15-20.

References:

1. Acou M., Vanslembrouck J., Deblaere K., Bauters W., Achten E. Fahr disease. *JBR-BTR*. 2008. 1. 19.
2. Delacour A. Ossification des capillaires du cerveau. *Ann Med Psychol*. 1850. 2. 458-461.
3. Bamberger, Von Rokitsansky K. *Lehrbuch der Pathologischen Anatomie*. Vienna: Wilhelm Braumuller. 1856.
4. Ferreira L. D., Mendes de Oliveira JR. The need for consensus on primary familial brain calcification nomenclature. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2018. 4. 291-293.
5. Shoback D. M., et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016. 6. 2300-2312.
6. Tishchenko V. N., Tishchenko G. V. Farah's disease in post-mortem examination (case report). *Problems of health and ecology*. 2013. 2. 146-150. in Russian.
7. Ivanchenko E. N., Shedenko M. I., Spizharsky E. V., Dolganovskaya N. A., Kondratyeva A. A. *Omsk psychiatric journal*. 2016. 3. 11-15. in Russian.
8. Maeda K., Idehara R., Nakamura H., Hirai A. Anticipation of familial idiopathic basal ganglia calcification? *Internal Medicine Journal*. 2012. 8. 987.
9. Bruyn G. W., Bots G. T., Staal A. Familial bilateral vascular calcification in the central nervous system. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1964. 67. 342-376.
10. Zisimopoulou V., Siatouni A., Tsoukalos G., Tavernarakis A., Gatzonis S. Extensive bilateral intracranial calcifications: a case of iatrogenic hypoparathyroidism. *Case Reports in Medicine*. 2013.
11. Lester J., Zúñiga C., Díaz Set-al. Diffuse intracranial calcinosis: Fahr disease. *Archives of neurology*. 2006. 63. 1806-1807.
12. Kozlov S.I., Erofeeva L.A. Farah's disease. Clinical observation of widespread idiopathic calcification of subcortical structures, comorbid with hypoparathyroidism. *Omsk psychiatric journal*. 2018. 4. 14-17. in Russian.
13. Gusev E.I., Konovalov A.N., Gekht A.B. *Neurology. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media. 2019. 197-200. in Russian.
14. Alferova V.V., Amosova N.A., Bogdanov R.R. Clinical guidelines. Parkinson's disease, secondary parkinsonism and other diseases that manifest parkinsonism syndrome. 2016. 25-30. in Russian.
15. Evtushenko S. K., Evtushenko I. A. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile and senile forms of Fahr's disease (scientific review). *International neurological journal*. 2016. 1. 159-162. in Russian.
16. Trukhan D. I., Lebedov O. I. Changes in the organ of vision in diseases of the internal organs. 2014. 170-193. in Russian.
17. Proniska E., Kulczycki J., Rovinska E., Kuran W. Abolished phosphaturic response to parathormone in adult patients with Fahr disease and its restoration after propranolol administration. *Journal of Neurology*. 1988. 235. 185-187.
18. Rossi N., Morena M. Calcification of the basal ganglia and Fahr disease. Report of two clinical cases and review of the literature. *Recenti Progressi in Medicina*. 2009. 84. 192-198.
19. Evtushenko S.K. Farah disease syndrome (somato-neurological manifestations). Rare and difficult-to-diagnose diseases of the nervous system. 2003. 15-20. in Russian.

doi : 10.52485/19986173_2023_3_132

УДК 616.419-002.828.284.3-06:[616.98:578.828HIV]-036.17-079.4

¹ Ховаева Я.Б., ¹ Ляпустин С.Б., ¹ Сулимова Н.А., ¹ Воронова Е.И., ¹ Моисеенко Н.П.,
² Титова Т.Н., ² Гильманов А.Ж., ¹ Соснин Д.Ю.**КРИПТОКОККОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В
СТАДИИ СПИД: ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ**¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, г. Пермь, ул. Петropавловская 26;*
² *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3*

Резюме. Криптококк все чаще рассматривается как патоген с растущим числом клинически манифестных случаев при синдроме приобретённого иммунодефицита. Обычно криптококкоз проявляется поражением лёгких, центральной нервной системы или кожи. Случаи криптококкоза с описанием поражения костного мозга немногочисленны. Описан случай генерализованного криптококкового поражения у ВИЧ-инфицированного пациента, с развитием СПИД, манифестировавшего выраженной спленомегалией и генерализованной лимфаденопатией. Первоначальный диагноз был установлен на основании микроскопии препаратов костного мозга и подтвержден результатами ПЦР исследования. Обсуждаются проблемы диагностики и дифференциальной диагностики криптококкоза с другими инфекционными поражениями органов кроветворения, с выявлением возбудителей при микроскопии препаратов костного мозга.

Ключевые слова: криптококкоз, *Cryptococcus neoformans*, глубокие микозы, ВИЧ-инфекция, поражение костного мозга

¹ Khovaeva Ya.B., ¹ Lyapustin S.B., ¹ Sulimova N.A., ¹ Voronova E.I., ¹ Moiseenko N.P., ² Titova T.N., ² Gil'manov A.Zh., ¹ Sosnin D.Yu.**CRYPTOCOCCOSIS WITH BONE MARROW DURING HIV INFECTION IN THE AIDS STAGE:
PROBLEMS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS**¹ *E.A. Vagner Perm State Medical University, 26 Petropavlovskaya str., Perm, Russia, 614990;*
² *Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, Russia, 450008*

Summary. *Cryptococcus* is increasingly regarded as a pathogen with a growing number of clinically manifest cases of acquired immunodeficiency syndrome. Usually cryptococcosis is manifested by damage to the lungs, central nervous system or skin. Cases of cryptococcosis with a description of bone marrow lesions are few. A case of generalized cryptococcal lesion in an HIV-infected patient with pronounced splenomegaly and generalized lymphadenopathy is described. The initial diagnosis was established on the basis of microscopy of bone marrow and confirmed by PCR study. The problems of diagnosis of cryptococcosis and differential diagnosis with other infectious lesions of the hematopoietic organs with the detection of pathogens by microscopy of bone marrow are discussed.

Keywords: cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, deep mycoses, HIV infection, bone marrow lesion.

Распространение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), сопровождается ростом числа пациентов с СПИД-индикаторными оппортунистическими заболеваниями [1]. Одной из таких инфекций является криптококкоз (синонимы: торулоз, европейский бластомироз) – инфекционное заболевание, вызываемое базидиальными грибами рода *Cryptococcus*. Хотя этот род насчитывает около 50 видов, для человека наибольшую актуальность представляют *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*. Приблизительно 95% случаев криптококковой инфекции вызываются штаммами *C. neoformans* (серотип А), остальные 4-5% – *C. neoformans* (серотип D) или *C. gattii* (штаммы серотипов В/С) [2, 3]. Случаи заболеваний, вызванные *Crypt. gattii*, связаны с контактами с древесиной (особенно эвкалиптом), и, в отличие от *Crypt. neoformans*, не связаны с птицами. В жизненном цикле *Cryptococcus*

участвуют как бесполое, так и половые формы [4, 5].

Возбудитель криптококкоза попадает в организм человека аэрогенным путем – при вдыхании пыли, содержащей микроорганизмы, и поражает, как правило, легкие. Однако у подавляющего числа инфицированных наблюдаются лишь малосимптомные, самолимитирующиеся первичные поражения легких. При нормальном состоянии иммунитета изолированные поражения легких обычно исчезают спонтанно и даже без проведения противогрибковой терапии [2, 6]. В подавляющем большинстве случаев первичное инфицирование не сопровождается клинически явными проявлениями и протекает бессимптомно. Манифестные случаи регистрируются, как правило, у пациентов с ослабленным иммунитетом – например, у пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии клинической манифестации синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), у онкобольных, получавших химиотерапию, а также у пациентов, принимавших иммунодепрессанты [7]. Дополнительным отягощающим фактором, способствующим развитию инфекции, являются сопутствующие заболевания легких, возраст старше 50 лет, а также табакокурение [2, 3]. В Российской Федерации случаи заболевания наиболее часто регистрируются у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека – ВИЧ, в стадии СПИД [1, 6, 8]. Следует учитывать, что криптококкоз является СПИД-индикаторной оппортунистической инфекцией, случаи которой обычно регистрируются у пациентов при снижении количества CD4-лимфоцитов < 100/мкл [6, 7, 9].

У части людей, особенно с выраженным иммунодефицитом, после попадания в дыхательные пути *Cryptococcus spp.* может гематогенно диссеминировать в другие ткани. Клинически наиболее частой является патология центральной нервной системы (ЦНС) – головного мозга и мягких мозговых оболочек с микроскопической картиной полифокальных внутрицеребральных поражений. Возможно формирование менингеальных гранул и больших очаговых поражений головного мозга, преимущественно в области базальных ганглиев и полушарий мозжечка [7, 10]. Криптококкоз ЦНС является крайне опасным заболеванием, требующим проведения активной терапии [1, 7]; наиболее типичное его проявление – криптококковый менингоэнцефалит. Поражения других органов и систем описываются значительно реже и менее известны врачам.

В последние годы в связи с ростом числа пациентов, находящихся в 4 стадии ВИЧ-инфекции (так называемой «стадии вторичных заболеваний»), а также в 5-й «терминальной стадии» отмечается возрастание количества случаев криптококкового поражения не только центральной нервной системы, но и других органов [11], в частности, печени (криптококкозный гепатит), кожи [9, 11]. Описания криптококкового поражения костного мозга в отечественной литературе нами не обнаружено, хотя в мировой литературе имеются единичные фотографии, документирующие такие случаи [12-14]. Представляет интерес наблюдавшийся нами случай диссеминированного криптококкоза у ВИЧ-инфицированного пациента с первичным обнаружением возбудителя при микроскопии костного мозга.

Приводим клинико-лабораторное наблюдение.

Больной Н. – мужчина 47 лет экстренно госпитализирован в хирургическое отделение краевой клинической больницы г. Пермь с болями в области живота и предварительным диагнозом «инфаркт селезенки». При госпитализации – жалобы на умеренные боли в левом подреберье, а также на умеренные давящие боли в затылочной области. Общее состояние средней тяжести. Пульс 74 / мин, АД 130/80 мм.рт.ст., температура тела 36,8°C. Кожные покровы физиологической окраски, тургор кожи сохранен. Язык влажный, чистый. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы лёгких. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Периферических отеков нет. Живот не вздут, участвует в акте дыхания, пальпаторно мягкий, умеренно болезненный в левом подреберье, где пальпируется увеличенная плотная селезенка. Асимметрии передней брюшной стенки, шума плеска не выявлено. Перитонеальные симптомы отрицательные. Диурез достаточный, стула на день осмотра не было, газы отходят.

Ультразвуковое исследование: гепатоспленомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени, УЗ-признаки портальной гипертензии, лимфаденопатия.

Компьютерная томография: двусторонний апикальный пневмофиброз, остаточные изменения после перенесенного туберкулеза. Гепатоспленомегалия. Сегментарные инфаркты селезенки. КТ-признаки портальной гипертензии, без формирования портосистемных коллатералей. Распространенная

лимфаденопатия. Вариант кровоснабжения печени по Michels 2 тип (замещающая ЛПА от ЛЖА).

Данные лабораторных исследований:

Иммунологические исследования – обнаружены антитела к вирусу гепатита С и ВИЧ. Пациент не проходил антиретровирусную терапию. Количество CD4-лимфоцитов – 20 кл/мкл, что указывает на выраженный клеточный иммунодефицит.

Общий анализ мочи – легкая протеинурия (белок 0,45 г/л), в осадке – эритроцитурия до 10-15 в п/зр, лейкоцитурия 3-6 в п/зр, ураты +++++.

Биохимический анализ крови: легкая гиперферментемия: АЛТ 32,7 (норма до 41Е/л), АСТ 71,2 (норма до 35 Е/л), скрытая желтуха: общий билирубин 14,9 мкмоль/л (норма менее 20,5 мкмоль/л), прямой билирубин 8,3 мкмоль/л (норма менее 5,1 мкмоль/л). Гиперазотемия: креатинин 132,5 мкмоль/л (норма до 124 мкмоль/л), мочевины 9,6 ммоль/л (норма до 8,3 ммоль/л), гипоальбуминемия (37,9%) с острофазовым типом протеинограммы (альфа1 и альфа 2 фракции 7% и 11,4%) и гипергаммаглобулинемией 27,6%.

Общий анализ крови: тенденция к формированию нормоцитарной гипохромной анемии (HGB 123 г/л; HCT 39,6%, MCH 26,1 пг); тромбоцитопения (PLT 62x10⁹/л); тенденция к лейкопении (WBC 4,1x10⁹/л) с незначительной относительной лимфопенией (лимфоциты в лейкоформуле 19%). Учитывая генерализованную лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, проведена консультация гематологом с исследованием стерильного пунктата. Показатели миелограммы представлены в таблице (табл. 1).

Таблица 1

Результаты исследования костного мозга больного Н.

Показатель	Результат	Реф. интервал
Бласты	1%	0,1 – 1,1%
Промиелоциты	0,40%	1,0 – 4,1%
Миелоциты	17,60%	7,0 – 12,2%
Метамиелоциты	10,20%	8,0 – 15,0%
Палочкоядерные нейтрофилы	8,20%	12,8 – 23,7%
Сегментоядерные нейтрофилы	17,80%	13,1 – 24,1 %
Всего клеток нейтрофильного ряда	55,20%	52,7 – 68,9 %
Эозинофилы всех генераций	2,40%	0,5 – 5,8 %
Базофилы	0,20%	0,1 – 0,5 %
Лимфоциты	15,20%	4,3 – 13,7 %
Моноциты	1,40%	0,7 – 3,1 %
Плазматические клетки	2,00%	0,1 – 1,8 %
Эритробласты	0,40%	0,2 – 1,1 %
Пронормобласты	0,40%	0,1 – 1,2 %
Нормобласты		
-базофильные	2,20%	1,4 – 4,6 %
-полихроматофильные	17,40%	8,9 – 16,9 %
-оксифильные	3,00%	0,8 – 5,6 %
Всего клеток эритроидного ряда	23,40%	14,5 – 26,5 %
мегакариоциты	0,20%	0,2 – 0,2 %
Индекс созревания нейтрофилов	1	0,5 – 0,9
Индекс созревания эритрокариоцитов	0,9	0,8 – 0,9

Заключение: костный мозг клеточный. Клетки лимфоидного ряда составляют 15,2%. Гранулоцитарный росток сохранен – 57,8%. Замедлено созревание нейтрофилов на стадии миелоцита, эритроидный росток сохранен – 23,4%. ИСЭ – 0,9. Тип кроветворения – нормобластический. В препарате костного мозга обнаружены посторонние объекты в большом количестве по типу грибов или простейших (рис. 1), расположенные как внутриклеточно, так и свободнолежащие (рис. 2). Требуется дальнейшее обследование с целью исключения грибковой или паразитарной инфекции.

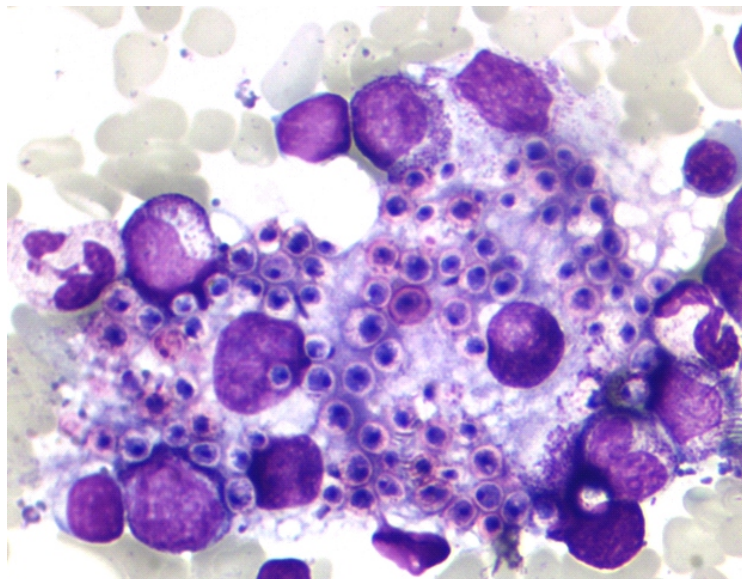
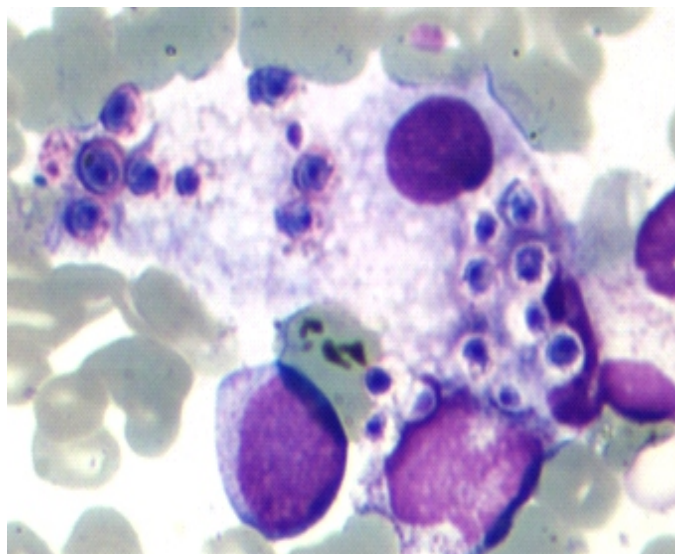
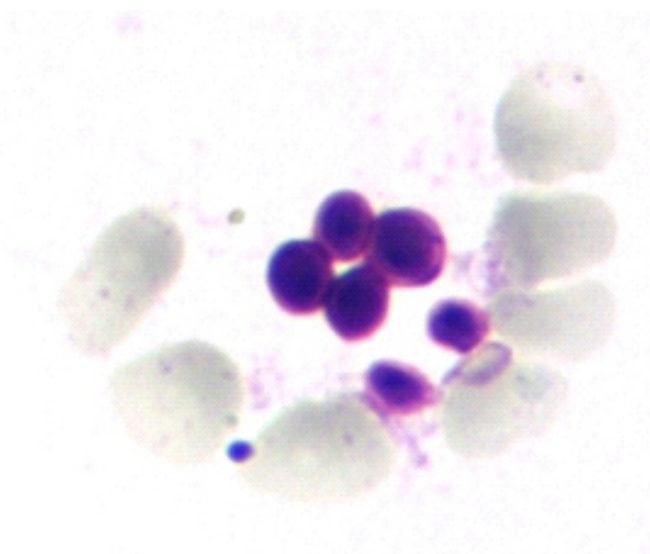


Рис. 1 Препарат стернального пунктата (собст. фото, окраска по MGG, аппаратное увеличение x1000, фото подготовлено с использованием сканер-анализатора мазков крови Visioin Cyto® West Medica)



А



Б

Рис. 2 Препарат стернального пунктата (собст. фото, окраска по MGG, аппаратное увеличение x1000, фото подготовлено с использованием сканер-анализатора мазков крови Visioin Cyto® West Medica), А – внутриклеточная локализация патогена, Б – внеклеточная локализация патогена.

В препарате костного мозга были обнаружены многочисленные округлые включения, напоминающие по морфотипу грибки, которые при дальнейшем лабораторном исследовании были идентифицированы как *Cryptococcus neoformans* по результатам ПЦР анализа (рис. 1). Патогены чаще наблюдались внеклеточно, что соответствует данным литературы [3, 4].

С учетом клинических и лабораторных данных был выставлен диагноз: Инфаркт селезенки. ВИЧ-

инфекция, стадия 4 Б-В, фаза прогрессирования. Генерализованный криптококкоз. Осложнения: Распространенная лимфаденопатия шейных, подмышечных и внутрибрюшных лимфоузлов. Цирроз печени? Синдром портальной гипертензии. Гиперспленизм. Спленомегалия. Тромбоцитопения. Сопутствующие заболевания: хронический гепатит С.

Интерес к данному случаю обусловлен тем, что возбудитель заболевания был первично выявлен при исследовании костного мозга. Современные методы диагностики криптококковой инфекции предполагают идентификацию возбудителя путем микроскопии и последующую верификацию методами обнаружения антигена или ДНК возбудителя. Наиболее простыми и доступными для первичной диагностики являются методы микроскопического исследования окрашенных препаратов биоматериала (осадок ликвора, кровь, костный мозг и др.) [15].

В ряде случаев при исследовании костного мозга корректная идентификация возбудителя в препаратах костного мозга может быть затруднена, особенно в случаях поражения при протозойных паразитарных заболеваниях, например при висцеральном лейшманиозе. В литературе имеются единичные публикации с описанием криптококковой инфекции в сочетании с висцеральным лейшманиозом [16].

Лейшманиозы – группа трансмиссивных заболеваний человека и животных возбудителями которых являются простейшие рода *Leishmania*, переносчиками, которых являются инфицированные самки москитов рода *Phlebotomus*. В редких случаях лейшманиоз может передаваться парентеральным гемотрансфузионным и трансплацентарным путями. В зависимости от вида *Leishmania* заболевание может протекать в разных формах: как тяжелое системное заболевание с поражением внутренних органов (висцеральный лейшманиоз), а также в виде инфильтративных поражений кожи и слизистых с разрушением хрящей (кожный и кожно-слизистый лейшманиоз) [17].

Данное заболевание встречается более чем в 90 странах мира и с учетом глобального потепления ареол распространения имеет тенденцию к расширению. Общее количество лиц, подвергающихся риску заражения составляет более чем 350 миллионов человек [17]. По данным экспертов ВОЗ ежегодно возникает от 0,7 до 1,2 млн новых случаев кожного и кожно-слизистого лейшманиоза, и 0,2 – 0,4 млн случаев висцерального лейшманиоза [17, 18].

В мире случаи висцерального лейшманиоза регистрируются преимущественно у жителей стран Юго-Восточной Азии, Северной Африки и Южной Америки. В Российской Федерации на сегодняшний день регистрируются только завозные случаи, обусловленные выездом в страны с тёплым климатом с тропическим или субтропическим климатом. Из стран бывшего Советского Союза случаи завозного висцерального лейшманиоза могут быть зарегистрированы у лиц проживавших или посещавших республики Кавказа (Азербайджан, Армению, Грузию) или республики Средней Азии (Южный Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан и Узбекистан) [18].

Следует отметить, что в связи с широким распространением ВИЧ-инфекции висцеральный лейшманиоз стал часто регистрироваться в виде микст-инфекции особенно в странах Европы и Северной Африки. В 1997-м г. впервые был опубликован случай микст инфекции висцерального лейшманиоза и у больного СПИДом [17].

В ряде случаев дифференциальная диагностика висцерального лейшманиоза и поражения костного мозга при криптококкозе может представлять определенные сложности, особенно с учетом недостаточных знаний специалистами морфологии этих патогенов. В таблице представлены наиболее важные признаки, позволяющие оперативно выполнить дифференциальную диагностику данных инфекций (табл. 2).

Дифференциальная диагностика криптококкоза и лейшманиоза костного мозга

п/№	Показатель	Криптококкоз	Лейшманиоз
1	Эпидемиологический анамнез	Наличие ВИЧ-инфекции, иммунодефицитные состояния.	Пребывание в регионах распространения москитов, переносчиков лейшманий
2	Локализация возбудителя в препарате костного мозга	Чаще внеклеточная в виде колоний, реже внутриклеточная	Чаще внутриклеточная (преимущественно в макрофагах)
3	Размеры	Около 4-7 мкм, при формировании колоний возбудители, расположенные центрально крупнее, чем на периферии	Около 2,5-4 мкм, при формировании включений амастиготные формы примерно одинаковые по размерам
4	Форма	округлая	овальная
5	Наличие капсулы	присутствует	отсутствует
6	Форма ядра и структура хроматина	Округлая, с наличием более конденсированного хроматина в окружении разраженного хроматина	Наличие конденсированного хроматина с четкой дифференциацией макро и микронуклеуса

В представленном случае обращают на себя внимание данные эпидемиологического анамнеза (ВИЧ инфекция и отсутствие поездок в страны и регионы, эндемичные по распространению висцерального лейшманиоза). Внешний вид возбудителя характеризовался описываемыми в литературе морфологическими признаками *Cryptococcus spp.* [19]. Наиболее важными признаками: являлись наличие капсулы у возбудителя, которая легко обнаруживается при стандартной окраске препаратов крови и костного мозга, в сомнительных случаях могут быть использованы вполне простые и доступные способы окраски микропрепаратов с контрастированием капсулы с помощью индийских чернил [20]. Капсула *Cryptococcus spp.* является не только морфологически важным признаком возбудителя, но и фактором патогенности возбудителя, при этом следует учитывать вариабельность ее толщины [21]. В одном и том же препарате толщина капсулы может варьировать от нескольких мкм до толщины, превышающей размеры возбудителя. Другими важными дифференциально диагностическими признаками, позволяющими правильно идентифицировать *Cryptococcus spp.* и отличить его от *Leishmania spp.*, является структура ядра. У *Cryptococcus spp.* ядерно-цитоплазматическое соотношение более 1,0, а само ядро характеризуется округлой формой с неоднородной структурой хроматина, наличием компактной округлой области в окружении более светлого хроматина. Ядро *Leishmania spp.* характеризуется более компактной структурой хроматина с четкой дифференциацией микро- и макронуклеуса. Все вышеперечисленные признаки, документированные фотографиями, упрощают дифференциальную диагностику между этими возбудителями.

Заключение. Таким образом представленный случай демонстрирует возможность прижизненной предварительной диагностики генерализованного криптококкоза с вовлечением в патологический процесс костного мозга на основе морфологического анализа окрашенных мазков костного мозга. При осуществлении дифференциальной диагностики возбудителя по морфологическим признакам необходимо учитывать особенности морфологии возбудителя с подтверждением диагноза с применением методов специфической диагностики (обнаружения антигена или нуклеиновых кислот возбудителя).

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад каждого автора:

Ховаева Я. Б. – 15% (идея подготовки статьи, редактирование и утверждение окончательного текста статьи, ответственность за целостность всех частей рукописи).

Ляпустин С. Б. – 20% (анализ и интерпретация данных клинического осмотра пациента, анализ литературы по теме исследования, написание текста, утверждение окончательного текста статьи).

Сулимова Н. А. – 10% (описание данных клинического осмотра пациента, написание текста).

Воронова Е. И., – 5% (анализ литературы по теме исследования, написание текста).

Моисеенко Н. П. – 5% (подготовка иллюстраций к публикации, анализ литературы по теме исследования, написание текста).

Титова Т. Н., – 5% (анализ и интерпретация данных лабораторного обследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста).

Гильманов А. Ж. – 20% (редактирование текста, утверждение окончательного текста статьи)

Соснин Д.Ю. – 20% (написание текста, утверждение окончательного текста статьи)

Список литературы:

1. Чарушина И.П. Оппортунистические инвазивные микозы у ВИЧ-инфицированных пациентов. Пермский медицинский журнал. 2015. 32(1). 71-77. doi: 10.17816/pmj32171-77
2. Maziarsz E.K., Perfect J.R. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2016. 30(1). 179-206. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.006
3. Forrestel A. K. Cryptococcosis. Inpatient Dermatology. 2018. 10. 211-215. doi: 10.1007/978-3-319-18449-4_43
4. Zhao Y., Lin X. Cryptococcus neoformans: Sex, morphogenesis, and virulence. Infect Genet Evol. 2021. 89. 104731. doi: 10.1016/j.meegid.2021.104731
5. Lin X. Cryptococcus neoformans: morphogenesis, infection, and evolution. Infect Genet Evol. 2009. 9(4). 401-416. doi: 10.1016/j.meegid.2009.01.013
6. Константинова А.М. Криптококкоз при ВИЧ-инфекции (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. 2010. 11(3). 37-44.
7. Азовцева О.В., Викторова Е.А., Мурочкин В.В., Архипов Г.С. Особенности патоморфологической картины оппортунистических и вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных. Вестник Новгородского государственного университета. 2019. 1(113). 23-33. doi: 10.34680/2076-8052.2019.1(113).22-33
8. Чарушина И.П., Воробьева Н.Н., Ляпустин С.Б. Диагностика и лечение криптококкового менингоэнцефалита. Лечение и профилактика. 2013. 4(8). 58-61.
9. Прожерин С.В., Рямова Е.П. Криптококкоз с поражением кожи у больных ВИЧ-инфекцией (клинические наблюдения). Проблемы медицинской микологии. 2019. 21(3): 15-19.
10. Каракулова Ю.В., Сексяев Н.Е., Соснин Д.Ю. Особенности диагностики воспалительных поражений центральной нервной системы ВИЧ-инфицированных пациентов в терминальной. Пермский медицинский журнал. 2021. 38(4). 159-166. doi: 10.17816/pmj384159-166
11. Estifan E, Laxina I, Adib S, Suh JS, Baddoura W. A Case of Cryptococcal Hepatitis in an HIV Patient with a Negative Serum Cryptococcal Antigen. Cureus. 2019; 11(12). e6496. doi: 10.7759/cureus.6496
12. Vechi H.T., Theodoro R.C., de Oliveira A.L. et al. Invasive fungal infection by Cryptococcus neoformans var. grubii with bone marrow and meningeal involvement in a HIV-infected patient: a case report. BMC Infect Dis. 2019. 19(1). 220. doi: 10.1186/s12879-019-3831-8
13. Mangal V, Singh A, Manrai M. Disseminated cryptococcal infection involving bone marrow. J Appl Hematol. 2020. 11. 211. doi: 10.4103/joah.joah_56_20

14. Ashwini B. R., Raghupathi A, A S. Cryptococcosis of bone marrow: a case report with review of literature. *J Clin Diagn Res*. 2014. 1. 158-159. doi: 10.7860/JCDR/2014/6478.3807
15. Каракулова Ю.В., Сексяев Н.Е., Кубарев О.Г., Соснин Д.Ю. Проблемы лабораторной диагностики криптококкового менингоэнцефалита. Случай из практики. Справочник заведующего клинико-диагностической лаборатории. 2020. 9. 63-71.
16. Gregory-Miller K, Chagla Z, Yamamura D, El-Helou P. Cryptococchemia presenting as an opportunistic infection due to chronic visceral leishmaniasis. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2019. 4(3). 178-181. doi: 10.3138/jammi.2019-04-12.
17. Морозова Л.Ф., Тумольская Н.И. Завозной лейшманиоз: дифференциальная диагностика и лечение. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2014. 1(6). 47-51.
18. World Health Organ. Control of leishmaniasis: report of a meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniasis. WHO technical report series. Geneva, 2010. N 949, 202 p.
19. Константинова А.М., Цинзерлинг В.А., Михайлов В.И. Криптококкоз: значение морфологического изучения возбудителя. *Уральский медицинский журнал*. 2011. 1(79). 38-41.
20. Nayal B, Veena, Niveditha S, Chethan M. Detection of cryptococcosis in peripheral blood smear: A case report. *Int J Appl Basic Med Res*. 2011. 1(2). 116-117. doi: 10.4103/2229-516X.91158
21. Casadevall A, Coelho C, Cordero RJB, Dragotakes Q, Jung E, et al. The capsule of *Cryptococcus neoformans*. *Virulence*. 2019. 10(1). 822-831. doi: 10.1080/21505594.2018.1431087

References

1. Charushina I.P. Opportunistic invasive mycoses in HIV-infected patients. *Permskiy medicinskiy zhurnal*. 2015. 32(1). 71-77. doi: 10.17816/pmj32171-77. in Russian.
2. Maziarz E.K., Perfect J.R. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016. 30(1). 179-206. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.006
3. Forrestel A. K. Cryptococcosis. *Inpatient Dermatology*. 2018. 10. 211-215. doi: 10.1007/978-3-319-18449-4_43
4. Zhao Y., Lin X. *Cryptococcus neoformans*: Sex, morphogenesis, and virulence. *Infect Genet Evol*. 2021. 89. 104731. doi: 10.1016/j.meegid.2021.104731
5. Lin X. *Cryptococcus neoformans*: morphogenesis, infection, and evolution. *Infect Genet Evol*. 2009 Jul. 9(4). 401-416. doi: 10.1016/j.meegid.2009.01.013
6. Konstantinova A.M. Cryptococcosis in HIV infection (Review). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2010. 11(3). 37-44. in Russian.
7. Azovtseva O.V., Viktorova E.A., Murochkin V.V., Arkhipov G.S. Features of the pathomorphological picture of opportunistic and secondary diseases in HIV-infected patients. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2019. 1(113). 23-33. in Russian. doi: 10.34680/2076-8052.2019.1(113).22-33
8. Charushina I.P., Vorob'eva N.N., Lyapustin S.B. Diagnosis and treatment of cryptococcal meningoencephalitis. *Lechenie i profilaktika*. 2013. 4(8). 58-61. in Russian.
9. Prozherin S.V., Ryamova E.P. Cryptococcosis with skin lesions in patients with HIV infection (clinical observations). *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2019. 21(3). 15-19. in Russian.
10. Karakulova Yu.V., Seksyaev N.E., Sosnin D.Yu. Features of the diagnosis of inflammatory lesions of the central nervous system of HIV-infected patients in terminal. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2021. 38(4). 159-166. doi: 10.17816/pmj384159-166. in Russian.
11. Estifan E, Laxina I, Adib S, Suh JS, Baddoura W. A Case of Cryptococcal Hepatitis in an HIV Patient with a Negative Serum Cryptococcal Antigen. *Cureus*. 2019. 11(12). e6496. doi: 10.7759/cureus.6496
12. Vechi H.T., Theodoro R.C., de Oliveira A.L. et al. Invasive fungal infection by *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* with bone marrow and meningeal involvement in a HIV-infected patient: a case report. *BMC Infect Dis*. 2019. 19(1). 220. doi: 10.1186/s12879-019-3831-8.
13. Mangal V, Singh A, Manrai M. Disseminated cryptococcal infection involving bone marrow. *J Appl Hematol*. 2020. 11. 211. doi: 10.4103/joah.joah_56_20

14. Ashwini B. R., Raghupathi A, A S. Cryptococcosis of bone marrow: a case report with review of literature. J Clin Diagn Res. 2014. (1). 158-159. doi: 10.7860/JCDR/2014/6478.3807.
15. Karakulova Yu.V., Seksyaev N.E., Kubarev O.G., Sosnin D.Yu. Problems of laboratory diagnostics of cryptococcal meningoencephalitis. A case from practice. Spravochnik zaveduyushchego kliniko-dagnosticheskoy laboratorii. 2020. 9. 630-671. in Russian.
16. Gregory-Miller K, Chagla Z, Yamamura D, El-Helou P. Cryptococcemia presenting as an opportunistic infection due to chronic visceral leishmaniasis. J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can. 2019 Oct 11. 4(3). 178-181. doi: 10.3138/jammi.2019-04-12.
17. Morozova L.F., Tumol'skaja N.I. Imported leishmaniasis: differential diagnosis and treatment. Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie. 2014. 1(6): 47-51. in Russian.
18. World Health Organ. Control of leishmaniasis: report of a meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniasis. WHO technical report series. Geneva, 2010. N 949, 202 p.
19. Konstantinova A.M., Tsinzerling V.A., Mikhaylov V.I. Problems of laboratory diagnostics of cryptococcal meningoencephalitis. A case from practice. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal, 2011. 1(79). 38-41. in Russian.
20. Nayal B, Veena, Niveditha S, Chethan M. Detection of cryptococcosis in peripheral blood smear: A case report. Int J Appl Basic Med Res. 2011. 1(2). 116-117. doi: 10.4103/2229-516X.91158.
21. Casadevall A, Coelho C, Cordero RJB, Dragotakes Q, Jung E, et al.. The capsule of *Cryptococcus neoformans*. Virulence. 2019. 10(1). 822-831. doi: 10.1080/21505594.2018.1431087.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аксенова Т.А., Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Чабан Н.Ю., Нечипорук Н.Г., Эрдынеева С.Д., Щербак В.А.	
РОЛЬ КОМБИНАЦИИ ТИКСАГЕВИМАБА И ЦИЛГАВИМАБА В ПРОФИЛАКТИКЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА: РЕЗУЛЬТАТЫ 6-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ.....	1
Белозерцев Ф.Ю., Романюк С.В., Юнцев С.В., Сафронова Е.С., Слободенюк Т.Ф., Белозерцев Ю.А.	
ВЛИЯНИЕ ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКИХ И ИМИДОЗОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МОЗГА.....	9
Евстафьева Ю.В., Дударева В.А., Бобрович В.В.	
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ВРАЧЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ.....	16
Зайка А.А., Юрьева Т.Н., Семёнова Н.В.	
ОСОБЕННОСТИ РЕГИОНАРНОГО КРОВОТОКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ И ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ.....	24
Николенко В.В., Прелоус И.Н., Белкина Е.В., Неболсина А.П.	
ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С МАРКЕРАМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	34
Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А.	
СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ С ДИФFUЗНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ.....	45
Петров А.П., Маруева Н.А., Ширшов Ю.А., Лазарева В.В., Баркан В.С.	
ЭПИЛЕПТИФОРМНАЯ АКТИВНОСТЬ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И НАРУШЕНИЯМИ РАЗВИТИЯ РЕЧИ.....	53
Хутаева К.А., Демидов А.А.	
ОЦЕНКА УРОВНЯ БЕЛКА P53 У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2, ПРИ ВЫПИСКЕ ИЗ СТАЦИОНАРА.....	58

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Богомоллова И.К., Шильникова Т.Н.	
СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА.....	68
Криволуцкая Т.А., Емельянова А.Н., Макаров А.Б., Емельянов А.С.	
ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ.....	80
Шнайдер Н.А., Гречкина В.В., Петрова М.М., Насырова Р.Ф.	
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВАЛЬПРОАТ-ИНДУЦИРОВАННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....	89

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ, ИЛЛЮСТРИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИМ НАБЛЮДЕНИЕМ

Батаева Е.П., Балдынюк О.В., Тимошенкова И.В., Калинина Л.Р., Зеленева А.Ю.	
СЛОЖНЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ: НАУЧНЫЙ ОБЗОР И СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ.....	106
Игнатьева А.В., Кочерова В.В., Соктоева Н.С., Батаева Е.П.	
ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕНЕСЕННОЙ МАТЕРЬЮ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, НА ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ.....	118

Ма-Ван-дэ А.Ю., Ширшов Ю.А., Соболинская Ж.А., Ма-Ван-дэ Ю.А., Варфоломеев А. Е. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ СТРИАТОПАЛЛИДОДЕНТАТНАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ.....	126
Ховаева Я.Б., Ляпустин С.Б., Сулимова Н.А., Воронова Е.И., Моисеенко Н.П., Титова Т.Н., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю. КРИПТОКОККОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СТАДИИ СПИД: ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ.....	132