

ВЕСТНИК СЕВЕРО-ВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА
им. М.К. АММОСОВА
СЕРИЯ «МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ»

Сетевое научное периодическое издание
Издается с 2015 года
Издание выходит 4 раза в год

Учредитель и издатель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»
Журнал включен в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

4 (29) 2022

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ «ВЕСТНИКА СВФУ»

Главный редактор *А. Н. Николаев*, д.б.н., ректор СВФУ
Заместители главного редактора *Ю. Г. Данилов*, к.г.н.; *Р. Е. Тимофеева*, академик РАЕН, д.п.н.
Ответственный редактор *М. В. Куличкина*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ СЕРИИ

Заместитель главного редактора, редактор серии:
П. Г. Петрова, д.м.н., профессор, академик АН РС (Я), профессор кафедры нормальной и патологической физиологии СВФУ имени М. К. Аммосова (Якутск, Россия)
Выпускающий редактор:
Н. В. Борисова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии СВФУ имени М. К. Аммосова (Якутск, Россия)

Члены редакционной коллегии серии:

Т. Н. Аммосова, к.м.н., научный сотрудник Университета Говарда, Вашингтон, США; *М. К. Винокурова*, д.м.н., зам. директора Научно-практического центра «Фтизиатрия», Якутск, Россия; *Л. Г. Гольдфарб*, д.м.н., профессор, Национальный институт неврологических заболеваний (NIH/NINDS) Национальных институтов здоровья, Вашингтон, США; *А. М. Гржибовский*, д.м.н., профессор, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; *Е. С. Кылбанова*, д.м.н., профессор, СВФУ, Якутск, Россия; *Т. Я. Николаева*, д.м.н., профессор, СВФУ, Якутск, Россия; *Jon Øyvind Odland*, профессор, Faculty of Health Sciences, Norwegian University of Science and Technology (Trondheim, Norway); *Н. В. Саввина*, д.м.н., профессор, СВФУ, Якутск, Россия; *А. Н. Савостьянов*, к.б.н., д.филос.н., в.н.с., НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия; *С. С. Слепцова*, д.м.н., профессор, СВФУ, Якутск, Россия; *И. Д. Ушницкий*, д.м.н., профессор, СВФУ, Якутск, Россия; *В. С. Чучалин*, д.фарм.н., профессор, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия; *Н. А. Шнайдер*, д.м.н., профессор, в.н.с., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия.

Адрес учредителя и издателя: 677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58

Адрес редакции: 677016, г. Якутск, ул. Ойунского, 27

Тел./факс: (4112) 49-67-65

E-mail: smnsvfu@mail.ru

Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета

<http://smnsvfu.ru>

VESTNIK OF NORTH-EASTERN FEDERAL UNIVERSITY
“MEDICAL SCIENCES” SERIES

Network scientific periodical

Published since 2015

The frequency of publication is 4 times a year

The founder and publisher is Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
“M.K. Ammosov North-Eastern Federal University”

4 (29) 2022

“VESTNIK OF NEFU” EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief *A. N. Nikolaev*, Dr. Sci. Biology

Deputy Chief editors *Yu. G. Danilov*, Cand. Sci. Geography; *R. E. Timofeeva*, Academician of RANS,
Dr. Sci. Education

Executive editor *M. V. Kulichkina*

Deputy chief editor, editor of the series:

P. G. Petrova, Doctor of Medical Sciences, Prof., Member of SR (Y) Academy of Sciences, Department
of Normal and Pathological Physiology, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University

Executive editor:

N. V. Borisova, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Normal and Pathological
Physiology, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia)

Members of the Series Editorial Board:

T.N. Ammosova, Ph.D., Researcher, Howard University, Washington, USA; *L.G. Goldfarb*, Doctor
of Medical Sciences, Prof., National Institute of Neurological Diseases (NIH / NINDS), National
Institutes of Health (Washington DC, USA); *A.M. Grzhibovsky*, PhD, Prof., National Institute of Public
Health, Oslo, Norway Senior Counsellor, Manager of the Projects (Oslo, Norway), Director (part-time),
International School of Public Health, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia); *M.K.
Vinokurova*, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director, Scientific-practical Center of Phthysiology
(Yakutsk, Russia); *E.S. Kylbanova*, Doctor of Medical Sciences, Prof., Head of the Department of
Internal Diseases, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk,
Russia); *T.Ya. Nikolaeva*, Doctor of Medical Sciences, Prof., Head of the Department of Neurology and
Psychiatry, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia);
Jon Øyvind Odland, Faculty of Health Sciences, Norwegian University of Science and Technology
(Trondheim, Norway); *N.V. Savvina*, Doctor of Medical Sciences, Prof., Head of the Department of
Public Health, General Hygiene and Bioethics, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern
Federal University (Yakutsk, Russia); *A.N. Savositinov*, Candidate of Biological Sciences, Doctor
of Philosophical Sciences, Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Head of
the Laboratory of Psychological Genetics, Institute of Cytology and Genetics (Novosibirsk, Russia);
S.S. Sleptsova, Doctor of Medical Sciences, Associate Prof., Head of the Department of Infectious
Diseases, Phthysiology and Dermatovenerology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern
Federal University (Yakutsk, Russia); *I.D. Ushnitsky*, Doctor of Medical Sciences, Prof., Head of
the Department of General, Surgical and Orthopedic Dentistry, and Children's Dentistry, Institute
of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia); *V.S. Chuchalin*,
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Dean of the Faculty of Pharmaceutics, Siberian State Medical
University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia); *N.A. Shneider*, Doctor of Medical Sciences,
Prof., Leading Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, Bekhterev National
Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of the Russian Federation
(St. Petersburg, Russia)

Founder and publisher address: North-Eastern Federal University, 58, Belinskogo st., Yakutsk, 677000

The editorial board of the series: 27, Oyunskogo st., Yakutsk, 677016

Tel./Fax: (4112) 49-67-65

E-mail: smnsvfu@mail.ru

Medical Institute of North-Eastern Federal University

<http://smnsvfu.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<i>Алексеева С.Н., Егорова В.Б., Артамонова С.Ю., Мунхалова Я.А., Павлова П.В., Сергеева А.Н.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА У НОВОРОЖДЕННОГО	5
<i>Борисова Е.П., Слепцов С.С.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ С ДЕСТРУКЦИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ.....	13
<i>Егоров Э.П., Евдокимова Н.Е., Павлова Е.С., Петухова Н.Ю.</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ПО IV/V РЕЖИМАМ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ БЕДАКВИЛИНА.....	20
<i>Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Чупрова Г.А., Епифанцева Н.В., Витковский Ю.А.</i> ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРНЫХ РЕГИОНОВ ГЕНА <i>IL-10</i> (<i>C819T, G1082A</i>) И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА 10 И ПОКАЗАТЕЛЬ ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ ГРИППЕ А(Н3N2).....	27
<i>Илларионова Н.А., Петрова С.Н., Пальшина А.М., Барашкова Т.В., Грязнухина Н.Н.</i> РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	36
<i>Николаева Т. Я., Осипова К.Е., Петрова А.Ю.</i> СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19 В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)	43
<i>Павлова А.В., Асекритова А.С., Кылбанова Е.С., Местникова С.С., Татаринова О.В., Шахтинейдер Е.В.</i> «ОПРЕДЕЛЕННАЯ» НАСЛЕДСТВЕННАЯ СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ В ЯКУТИИ ..	51

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<i>Спирин И.А, Миронов Д.С., Трубецкая Т.Н., Санников А.Л.</i> ПРОБЛЕМЫ И ПРОФИЛАКТИКА ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОСТИ У СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ.....	59
--	----

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

<i>Антипина У.Д., Алексеева С.Н., Аммосова Е.В.</i> УРОВЕНЬ ОБЩЕГО ИММУНОГЛОБУЛИНА Е У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	70
<i>Комзин К. В., Стрекаловская А. А., Петрова П. Г., Паршина С. С., Самсонов С.Н.</i> ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ВОЗМУЩЕНИЯМИ ГЕОМАГНИТНОГО ФОНА И ОТВЕТОМ СО СТОРОНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАНДАРТНЫХ СТАТИСТИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ.....	78
<i>Майбородин И.В, Шевела А.И., Рягузов М.Е., Маслов Р.В, Лушников Е.Л.</i> ПЕРСПЕКТИВЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ	86
<i>Николаева Е.Н.</i> ОСОБЕННОСТИ СВОЙСТВ НЕРВНЫХ ПРОЦЕССОВ И ВНИМАНИЯ У ПОДРОСТКОВ НА СЕВЕРЕ	100
<i>Соловьева Ю.А., Пожидаева В.И., Сорокина А.В.</i> РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ	107

CONTENT

CLINICAL MEDICINE

<i>Alekseeva S.N., Egorova V.B., Artamonova S.Yu., Munkhalova Ya.A., Pavlova P.V., Sergeeva A.N.</i> A CLINICAL CASE OF CONGENITAL TUBEROUS SCLEROSIS IN A NEWBORN.....	5
<i>Borisova E.P., Sleptsov S.S.</i> A CLINICAL CASE OF SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA WITH DESTRUCTION OF LUNG TISSUE.....	13
<i>Egorov E.P., Evdokimova N.E., Petukhova N.Yu.</i> THE EFFECT OF TREATING MULTI-RESISTANT TUBERCULOSIS ACCORDING TO IV/V CHEMOTHERAPY REGIMENS INCLUDING BEDAQUILINE.....	20
<i>Emelyanova A.N., Emelyanov A.S., Chuprova G.A., Epifantseva N.V., Vitkovsky Yu.A.</i> INTERLEUKIN-10 GENE PROMOTER POLYMORPHISM (C819T, G1082A) AND ITS INFLUENCE ON INTERLEUKIN 10 CONCENTRATION AND LYMPHOCYTE PLATELET ADHESION IN INFLUENZA A(H3N2).....	27
<i>Illarionova N.A., Petrova S.N., Palshina A.M., Barashkova T.V., Gryaznukhina N.N.</i> THE CONTRIBUTION OF CHRONIC HEART FAILURE IN PREDICTING THE SEVERITY OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION	36
<i>Nikolaeva T. Ya., Osipova K.E., Petrova A.Yu.</i> GUILLAIN-BARRE SYNDROME, ASSOCIATED WITH COVID-19 IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)	43
<i>Pavlova A.V., A.S. Asekritova, Kylbanova E.S., Mestnikova S.S., Tatarinova O.V., Shakhtschneider E.V.</i> DEFINITE HEDERITARY FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN YAKYTIA.....	51

PREVENTIVE MEDICINE

<i>Spirin I.A., Mironov D.S., Trubetskaya T.N., Sannikov A.L.</i> PROBLEMS AND PREVENTION OF INTERNET ADDICTION AMONG STUDENTS.....	59
--	----

HEALTH SCIENCES

<i>Antipina U.D., Alekseeva S.N., Ammosova E.V.</i> THE LEVEL OF TOTAL IMMUNOGLOBULIN E IN PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES.....	70
<i>Komzin K. V., Strekalovskaya A. A., Petrova P. G., Parshina S. S., Samsonov S.N.</i> THE EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN DISTURBANCES OF THE GEOMAGNETIC BACKGROUND AND THE RESPONSE FROM THE CARDIOVASCULAR SYSTEM USING STANDARD STATISTICAL SOLUTIONS	78
<i>Maiborodin I.V., Shevela A.I., Ryaguzov M.E., Maslov R.V., Lushnikova E.L.</i> THE PROSPECTS AND LIMITATIONS OF APPLYING CELL TECHNOLOGIES IN REGENERATIVE MEDICINE.....	86
<i>Nikolaeva E.N.</i> PROPERTIES OF THE NERVOUS SYSTEM AND ATTENTION IN ADOLESCENTS IN THE NORTH	100
<i>Soloveva Yu.A., Pozhidaeva V.I., Sorokina A.V.</i> THE ROLE OF ENDOTHELIUM IN THE FORMATION OF LIVER FIBROSIS	107

— КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —

УДК 616.127-004

DOI 10.25587/SVFU.2022.29.4.013

*С.Н. Алексеева, В.Б. Егорова, С.Ю. Артамонова, Я.А. Мунхалова,
П.В. Павлова, А.Н. Сергеева*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА У НОВОРОЖДЕННОГО

Аннотация. Туберозный склероз (ТС) является генетически детерминированным орфанным заболеванием, имеет прогрессирующее течение и приводит к необратимым морфологическим изменениям в различных органах и системах за счет формирования множественных доброкачественных опухолей (гамартом). Несмотря на то что гамартоты имеют доброкачественную природу, постепенно увеличиваясь в размерах, они нарушают функции органов, что приводит к развитию жизнеугрожающих состояний, инвалидизации и сокращению жизни. Для новорожденных и детей грудного возраста наиболее характерны поражения головного мозга и сердца.

АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской хирургии МИ СВФУ, sargylanao@mail.ru. 89644228909.

ALEKSEEVA Sargylana Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, sargylanao@mail.ru. +79644228909.

ЕГОРОВА Вера Борисовна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской хирургии МИ СВФУ, veraborisovna@yandex.ru. 89141019033.

EGOROVA Vera Borisovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, veraborisovna@yandex.ru. +79141019033.

АРТАМОНОВА Саргылана Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней МИ СВФУ, sarartam@mail.ru. 89246635471.

ARTAMONOVA Sargylana Yuryevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, sarartam@mail.ru. +79246635471.

МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна – к.м.н., доцент, зав. кафедрой педиатрии и детской хирургии МИ СВФУ, tokmacheva@mail.ru 89142707107.

MUNKHALOVA Yana Afanasievna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head. Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, tokmacheva@mail.ru. +79142707107.

ПАВЛОВА Парасковья Витальевна – врач-неонатолог, реаниматолог ОАРИТН «ГАОУ РС(Я) РБ № 1-НЦМ».

PAVLOVA Paraskovya Vitalievna – neonatologist, resuscitator, Sakha Republic (Yakutia) Hospital No. 1 – National Center of Medicine.

СЕРГЕЕВА Алена Николаевна – врач-неонатолог, реаниматолог ОАРИТН «ГАОУ РС(Я) РБ № 1-НЦМ».

SERGEEVA Alena Nikolaevna – neonatologist, resuscitator, Sakha Republic (Yakutia) Hospital No. 1 – National Center of Medicine.

Частота tuberous sclerosis среди новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10000, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Полисистемный характер нарушений предполагает разнообразную клиническую картину ТС, которая значительно варьирует в зависимости от возраста к началу дебюта, тяжести, темпов прогрессирования. В настоящее время в клинике ТС выделяют основные (большие, первичные) и дополнительные (малые, вторичные) признаки. К основным признакам относят судорожные пароксизмы, поражение кожных покровов, нарушение интеллекта, наличие опухолевидных образований в различных органах.

В данной статье представлен клинический случай tuberous sclerosis у новорожденного, данные его анамнеза, диагностики, клиники и исхода. Приведенный клинический случай tuberous sclerosis позволяет акцентировать внимание врачей ультразвуковой диагностики, педиатров, неонатологов, реаниматологов отделений анестезиологии и реанимации новорожденных на особенностях диагностики, клиники, и лечения данной патологии.

Ключевые слова: новорожденный, орфанные заболевания, tuberous sclerosis, факоматоз, гены TSC1 и TSC2, гамартома, рабдомиома.

*S.N. Alekseeva, V.B. Egorova, S.Yu. Artamonova, Ya.A. Munkhalova,
P.V. Pavlova, A.N. Sergeeva*

A CLINICAL CASE OF CONGENITAL TUBEROUS SCLEROSIS IN A NEWBORN

Abstract. Tuberous sclerosis (TS) is a genetically determined orphan disease that has a progressive course and leads to irreversible morphological changes in various organs and systems due to the formation of multiple benign tumors (hamartomas). Despite the fact that hamartomas are of a benign nature, gradually increasing in size, they disrupt the functions of organs, which leads to the development of life-threatening conditions, disability and shortening of life. For newborns and infants, lesions of the brain and heart are most characteristic.

The frequency of tuberous sclerosis among newborns varies from 1:6,000 to 1:10,000 and is inherited in an autosomal dominant manner. The polysystemic nature of disorders suggests a diverse clinical picture of TS, which varies significantly depending on the age at the onset of the onset, severity, and rate of progression. Currently, in the TS clinic, the main (large, primary) and additional (small, secondary) signs are distinguished. The main signs include convulsive paroxysms, damage to the skin, impaired intelligence, the presence of tumor-like formations in various organs.

This article presents a clinical case of tuberous sclerosis in a newborn, the data of his anamnesis, diagnosis, clinic and outcome. This clinical case of tuberous sclerosis allows us to focus the attention of ultrasound diagnosticians, pediatricians, neonatologists, resuscitators of neonatal intensive care unit on the features of diagnosis, clinic, and treatment of this pathology.

Keywords: newborn, orphan diseases, tuberous sclerosis, phakomatosis, TSC1 and TSC2 genes, hamartoma, rhabdomyoma.

Введение.

Туберозный склероз (болезнь Буренвилля) – это генетически детерминированное заболевание из группы факоматозов с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся развитием множественных доброкачественных опухолей (гемартром) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную систему [1].

Болезнь была впервые описана Frederich von Recklinghausen в 1862 г. В 1880 г. французский врач D. Bourneville детализировал выявляемые патологические изменения, развивающиеся в головном мозге, и впервые применил термин «туберозный склероз церебральных волокон». ТС наследуется по аутосомно-доминантному типу, отличается варьирующей экспрессивностью и неполной пенетрантностью. Развитие болезни определяет сцепление с локусами 9q34 (первого типа — TSC1), 11q14-11q23 и 16p13.3 (второго типа — TSC2). Имеются данные о наличии мутации гена на 12-й хромосоме [1, 2, 3].

Манифестные формы ТС отличают выраженный полиморфизм и возраст-зависимый дебют. Единым гистологическим субстратом всех новообразований при ТС являются гамартомы (от греч. «hamarta» – ошибка) — опухоли из незрелой эмбриональной ткани, задержавшиеся в своей дифференцировке по сравнению с окружающими тканями, развивающиеся из избыточно непропорционально развитых тканевых комплексов. Наиболее ярко выраженными симптомами ТС и клинически легко определяемыми являются кожные изменения, которые встречаются в 100 % случаев, а также поражение центральной нервной системы [3].

Известно, что при туберозном склерозе характерные поражения головного мозга представлены туберсами, которые располагаются в извилинах церебральных гемисфер, и присутствуют обычно также в субэпендимальном регионе, где и подвергаются кальцификации с последующим проецированием в полость желудочков (вид «тающих свечей») [6].

Поражение сердца при ТС проявляется развитием рабдомиом, которые служат первым клиническим признаком заболевания. Рабдомиомы могут быть множественными или в виде одного узла, имеют неправильную форму и всегда четко отделены от окружающих тканей. Размеры могут варьировать от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров [5]. Опухоль никогда не малигнизирует и не метастазирует [4]. Но некоторые рабдомиомы могут вызывать тяжелые формы нарушения ритма и нарушения гемодинамики из-за внутрисердечной обструкции или деформации проводящей системы сердца [2]. Ультразвуковое исследование позволяет выявить опухоль сердца у плода, начиная с 21-й недели гестации. Во всех случаях внутриутробной диагностики опухоли у новорожденного должен быть исключен ТС даже при отсутствии семейного анамнеза [7].

Целью данной работы является представление клинического случая туберозного склероза у новорожденного, родившегося в Перинатальном центре ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – НЦМ».

Материалы и методы исследования.

Проведен про- и ретроспективный анализ медицинской карты стационарного больного, находившегося в отделении новорожденных и в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОАРИТн) Перинатального центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – НЦМ».

В отделении проведено полное углубленное обследование: лабораторные (общий анализ крови и мочи, кислотно-основное состояние, биохимический анализ крови, ПЦР крови, ИФА крови) и инструментальные исследования (рентгенограмма органов грудной клетки, компьютерная томография средостения, нейросонография, УЗИ внутренних органов, почек, вилочковой железы, ЭКГ, ЭХО-КГ). Ребенок был осмотрен узкими специалистами: кардиологом, офтальмологом, хирургом, кардиохирургом, неврологом.

Результаты и обсуждение.

Новорожденный Р., родился от женщины 30 лет, по национальности эвенка. Заболевания матери: вегетососудистая дистония по гипотоническому типу, хронический гастрит, железодефицитная анемия 1 степени, эрозия шейки матки. Гемотрансфузий, травм, операций не было. Вредных привычек нет. Перенесенные ранее заболевания: ОРВИ, ветряная оспа, корь, краснуха. Аллергологический анамнез не отягощен. Замужем, брак зарегистрирован. Мужу 33 года, по национальности саха, здоров, работает фенольщиком.

Ребенок от 4 беременности. В первой половине беременности наблюдался токсикоз средней степени тяжести до срока 12 недель. Лечение проходила в дневном стационаре и гинекологическом отделении ЦРБ. Во второй половине беременности перенесла ОРВИ на сроке беременности 28 недель, без повышения температуры тела.

На 33 неделе беременности во время планового третьего скринингового ультразвукового исследования у плода был обнаружен врожденный порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки, образование в сердце плода. Женщина была направлена на дообследование

в Перинатальный центр ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 –НЦМ», где было проведено повторное пренатальное УЗИ сердца плода на 36 неделе и было получено заключение: образование в полости левого предсердия и левого желудочка с обструкцией левого АВ-кольца и выходного отдела левого желудочка, по-видимому миксомы; регургитация на трикуспидальном клапане 2-3 степени; расширение ствола легочной артерии. Не исключались клапанный стеноз легочной артерии и расширение аортального протока.

Ребенок родился от 3-х самопроизвольных родов на 38-й неделе гестации, в головном предлежании. По физическим параметрам ребенок соответствовал сроку гестации, вес при рождении – 3325 г, рост – 50 см, окружность головы – 35 см, окружность грудной клетки – 34 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

Состояние после рождения тяжелое за счет основного заболевания. На лице отмечались внутрикожные кровоизлияния, при ausкультации выслушивался грубый систоло-диастолический шум во всех отделах сердца. Был выставлен предварительный диагноз: врожденный порок развития. Образования в полости сердца. Миксома с обструкцией выходного отдела левого желудочка. Открытый артериальный проток. Пропалс трикуспидального клапана 3 степени. Недостаточность аортального клапана 2 степени. Дефект межпредсердной перегородки вторичный. Открытое овальное окно. Легочная гипертензия 2-3 степени. Респираторный дистресс-синдром. Дыхательная недостаточность 0-1 степени. Тимомегалия 2 степени.

Ребенок из родильного зала был переведен в отделение новорожденных в палату интенсивной терапии. Питание молочной смесью. Установлен пупочный катетер, с первых суток получал инфузионную терапию, оксигенотерапию, мониторинг жизненно важных показателей. Созван консилиум для дальнейшего решения тактики ведения и о сроках перевода на оперативное лечение. Был рекомендован перевод в отделение сердечно-сосудистой хирургии по готовности расходных материалов и операционной бригады.

Была проведена телефонная консультация с заведующей кардиохирургическим отделением Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Хабаровска: в условиях отделения сердечно-сосудистой хирургии оперативное лечение невозможно из-за тотального роста рабдомиомы в полости правого желудочка, с обструкцией левого желудочка, вероятным отсутствием клапанного аппарата левого желудочка, что несовместимо с жизнью. Дополнительно рекомендован вазопростан с целью сохранения открытого аортального протока.

На фоне проводимой терапии: оксигенотерапии, инфузионной терапии, положительная динамика отсутствует. На третьи сутки ребенок поступает в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных. При поступлении состояние тяжелое, общий цианоз, частота сердечных сокращений 143 – 180 ударов в минуту, одышка до 73 – 90 в минуту, мочеиспускание через мочевого катетер. Ребенка переводят на искусственную вентиляцию легких. Питание через зонд, расчет объема молочной смеси по физиологической потребности.

Получал лечение: кордарон 5 мг/кг, инфузионная терапия из расчета 50 мл/кг/сутки, дицинон 0,3 мл внутривенно каждые 6 часов, лазикс 1 мг/кг/сутки внутривенно.

По данным проведенных исследований, общий анализ крови, биохимический анализ крови в пределах нормы. Кислотно-основное состояние крови – определяется нарастающий метаболический ацидоз.

На рентгенограмме грудной клетки на 3-ьи сутки определяется умеренная гиповентиляция легких, легочная гипертензия, врожденный порок сердца.

Данные ЭКГ: признаки гипертрофии левого предсердия, правого желудочка. Синдром предвозбуждения желудочков (WPW).

ЭХО-КГ в динамике: множественные образования в левых отделах сердца, с обтурацией левого АВ-отверстия. Створка митрального клапана не визуализируются. Гипоплазия левого желудочка. Большой функционирующий артериальный проток (0,5 см) заполняющий дугу аорты ретроградно. Значительное расширение правых отделов сердца, левого предсердия, ствола

легочной артерии. Гипертрофия миокарда правого желудочка. Недостаточность трикуспидального клапана 3 степени, аортального клапана 2 степени, левого АВ отверстия 2 степени, недостаточность легочного клапана 1 степени. Легочная гипертензия 2 – 3 степени. Дефект межпредсердной перегородки вторичный 0,6-0,7см. Открытое овальное окно. Фракция выброса 70 %.

Данные компьютерной томографии: образование левого предсердия и левого желудочка, возможно рабдомиосаркома. Дефект межпредсердной перегородки. Расширение правого предсердия, правого желудочка, левого предсердия. Открытый артериальный проток.

По данным НСГ, умеренная гиперэхогенность перивентрикулярной зоны.

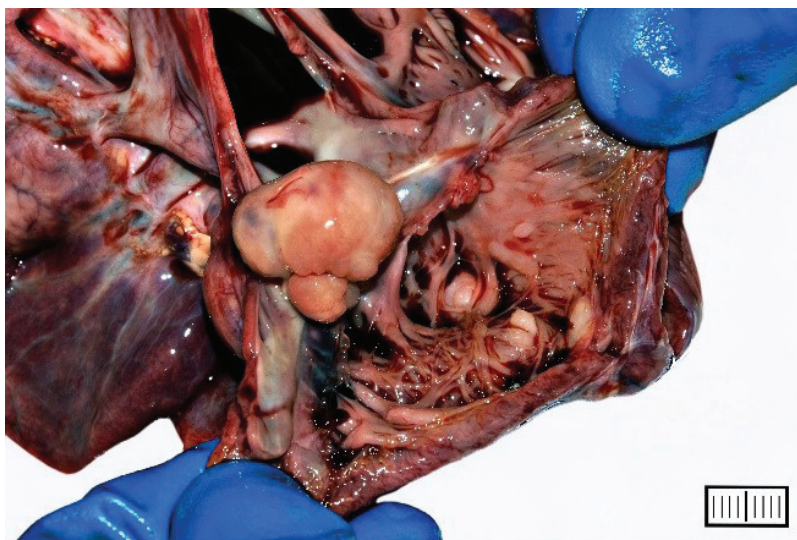
После полного обследования ребенка был выставлен заключительный клинический диагноз: Основной: I. Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток. Открытое овальное окно. Образование левого предсердия и левого желудочка, возможно рабдомиосаркома. II. Перинатальное поражение ЦНС средней степени тяжести. Осложнения: Дыхательная недостаточность III степени.

На 4-ые сутки у ребенка по монитору отмечается асистолия. Начаты реанимационные мероприятия: аппаратное искусственное вентилиция легких, в/в атропин 0,3 мл № 3, в/в адреналин 0,3 мл № 3. Реанимационные мероприятия без эффекта, через 30 минут констатирована биологическая смерть. На вскрытии у ребенка обнаружилось множественная рабдомиома сердца, субэпиндимарные узлы головного мозга. Выставлен патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: (Q 85.1) I. Туберозный склероз (Болезнь Бурневилля): Множественная рабдомиома сердца (рис. 1). Субэпиндимарные узлы головного мозга (рис. 2). Множественные пигментные пятна на коже. (Q 23.8) II. Врожденный порок сердца: вторичная гипоплазия створок митрального клапана. Открытый артериальный проток.

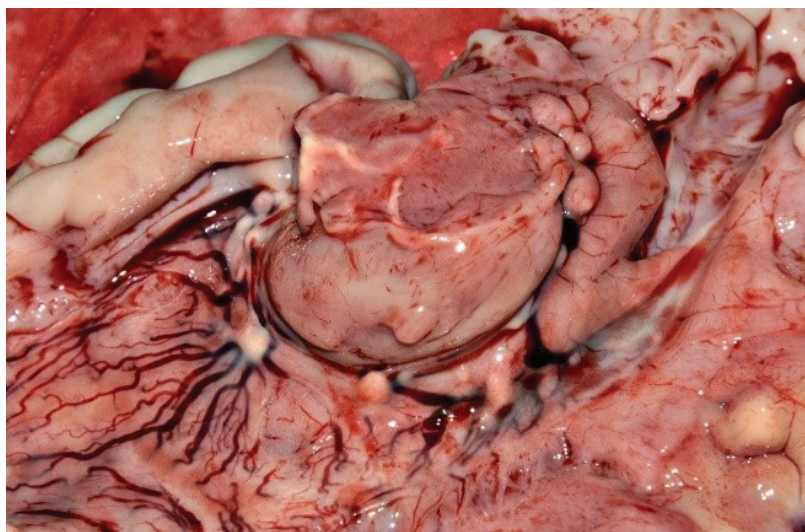
Осложнения основного заболевания: (P 29.0) Сердечная недостаточность. Асцит. Гидропическая дистрофия печени. Очаговый тубулонекроз. Операция: ИВЛ (2 суток).

Сопутствующие заболевания: Открытое овальное окно.



сердце 122д - 2017

Рис. 1. Рабдомиомы в полости сердца



левое полушарие ГМ 122д - 2017

Рис. 2. Узлы в головном мозге

Гистологические препараты образований сердца и головного мозга представлены на рис. 3 и 4.

Образование имеет ячеистое строение, с характерными паукообразными большими клетками, с центрально расположенным ядром, с большим ядрышком, между ними имеются тонкие коллагеновые волокна с пучками мелких сосудов. Заключение: Рабдомиома.

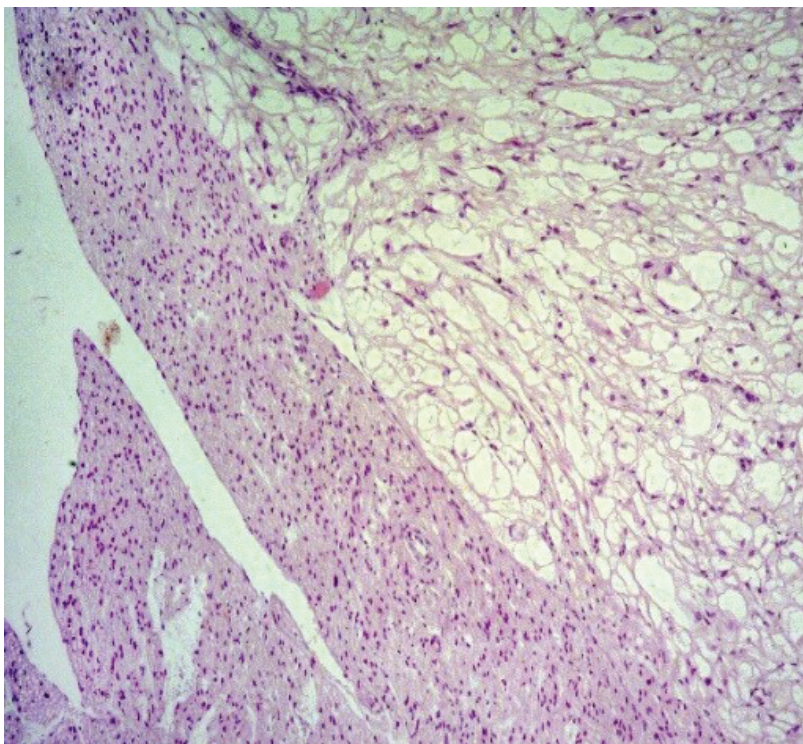


Рис. 3. Фрагмент опухоли миокарда

Крупные атипичные клетки при туберозном склерозе в виде астроцитов, аномальных нейронов, гигантских клеток, клеток глии и мелкими кальцинатами.

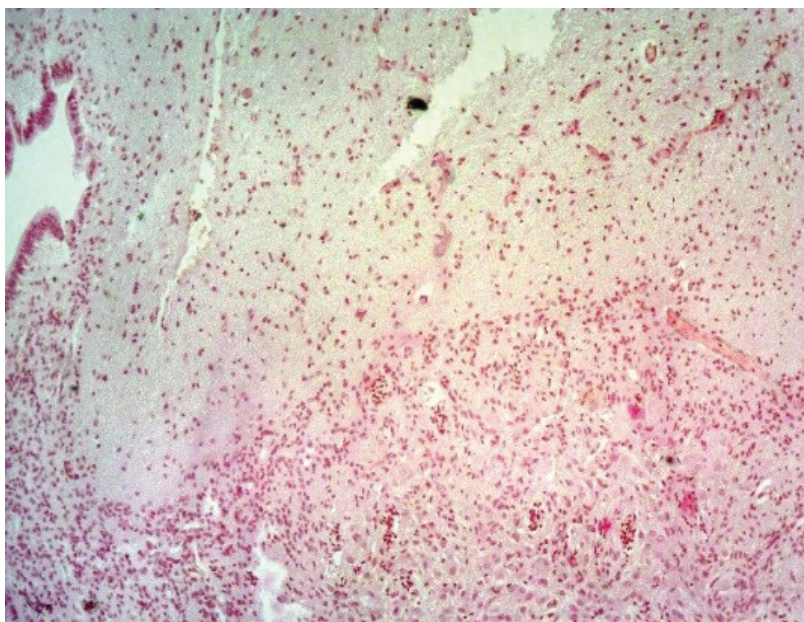


Рис. 4. Микропрепарат головного мозга

Заключение.

Учитывая разнообразие клинических проявлений туберозного склероза, врачи практически всех специальностей должны наблюдать за пациентами в течение их жизни. Важное значение имеет информированность специалистов о характере и особенностях течения данного заболевания.

Особенностью представленного клинического случая является пренатальная диагностика данного заболевания. Диагноз туберозный склероз был заподозрен на основании планового ультразвукового исследования во время беременности, который в дальнейшем подтвердился у новорожденного. Однако, несмотря на своевременную диагностику, тяжесть заболевания привела к ранней неонатальной смерти ребенка.

Литература

1. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению туберозного склероза у детей, 2013. – 54 с.
2. Наumenко Е.И., Ануфриева В.Г., Гришуткина И.А. Опухоль сердца у новорожденного как маркер туберозного склероза: клинический случай / Педиатрическая фармакология, 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 148-151
3. Прохоренков В.И., Прохоренкова А.С., Гузей Т.Н., Гасич Н.А., Боброва Л.В., Гузей Н.М., Бекузаров С.С., Орлова Н.М. Клинический случай тяжелой формы семейного туберозного склероза / Клиническая дерматология и венерология, 2014. – № 3. – С. 21-27
4. Хмелевская И.Г., Бец О.Г., Матвиенко Е.В., Архипова А.Г. Спонтанный регресс рабдомиомы сердца в неонатальном периоде / Трудный пациент, 2021. – Т. 3. – № 19. – С. 11-14.
5. Черданцева С.Ю., Черданцева Ю.Е., Канайлова О.П., Свищева М.Е. Туберозный склероз у детей в практике врача ультразвуковой диагностики: обзор литературы с собственными клиническими наблюдениями / Радиология – практика, 2022. – № 2. – С. 49-63

6. Шелковский В.И., Студеникин В.М., Маслова О.И. Туберозный склероз: особенности клинических проявлений, диагностики и терапии у детей / Вопросы современной педиатрии, 2003. – т. 2. – № 6. – С. 46-52)

7. Gomez, M.R. History of Tuberous Sclerosis Complex // Tuberous Sclerosis/Ed. By M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. – New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. – P. 3-9.

References

1. Dorofeeva M.YU., Belousova E.D., Pivovarova A.M. Federal'nye klinicheskie rekomendacii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu tuberoznogo skleroza u detej, 2013. – 54 s.

2. Naumenko E.I., Anufrieva V.G., Grishutkina I.A. Opuhol' serdca u novorozhdenного kak marker tuberoznogo skleroza: klinicheskij sluchaj / Pediatricheskaya farmakologiya, 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 148-151

3. Prohorenkov V.I., Prohorenkova A.S., Guzej T.N., Gasich N.A., Bobrova L.V., Guzej N.M., Bekuzarov S.S., Orlova N.M. Klinicheskij sluchaj tyazhelej formy semejnogo tuberoznogo skleroza / Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya, 2014. – № 3. – С. 21-27

4. Hmelevskaya I.G., Bec O.G., Matvienko E.V., Arhipova A.G. Spontannyj regress rabdomiomy serdca v neonatal'nom periode / Trudnyj pacient, 2021. – Т. 3. – № 19. – С. 11-14.

5. Cherdanceva S.YU., Cherdanceva YU.E., Kanajlova O.P., Svishcheva M.E. Tuberoznyj skleroz u detej v praktike vracha ul'trazvukovoj diagnostiki: obzor literatury s sobstvennymi klinicheskimi nablyudenyami / Radiologiya – praktika, 2022. – № 2. – С. 49-63

6. Shelkovskij V.I., Studenikin V.M., Maslova O.I. Tuberoznyj skleroz: osobennosti klinicheskikh proyavlenij, diagnostiki i terapii u detej / Voprosy sovremennoj pediatrii, 2003. – т. 2. – № 6. – С. 46-52)

7. Gomez, M.R. History of Tuberous Sclerosis Complex // Tuberous Sclerosis/Ed. By M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. – New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. – R. 3-9.

Е.П. Борисова, С.С. Слепцов

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ С ДЕСТРУКЦИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ

Аннотация. Внебольничная пневмония – широко распространенная патология органов дыхания. Наибольшую проблему для врачей представляют пациенты с тяжелой внебольничной пневмонией. Несмотря на доступные методы диагностики и лечения, в том числе современные антибактериальные препараты, летальность у данной категории больных остается высокой, а лечение является сложным и дорогостоящим.

Целью анализа данного клинического случая явилось изучение факторов риска, особенностей клинических проявлений, дифференциальной диагностики и терапии у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, протекающей с деструкцией легочной ткани.

В клиническом примере у пациента на фоне таких факторов риска, как длительный стаж курения с индексом курильщика 60 пачка/лет с формированием хронической обструктивной болезни легких; злоупотребление алкоголем; токсико-алиментарное поражение печени; факты аспирации на фоне рвоты; длительное пребывание в горизонтальном положении вследствие вторичной токсико-метаболической полинейропатии с выраженными двигательными нарушениями. У больного из-за прекращения антибактериальной терапии развилась внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой степени тяжести с полостями деструкции обеих легких, вызванная полирезистентной грамотрицательной микрофлорой, осложнившаяся развитием дыхательной недостаточности 2 степени, полисерозитом, анемией.

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению внебольничной пневмонии пациент прошел расширенное обследование. Согласно клиническим рекомендациям, проводились следующие виды терапии: контролируемая оксигенотерапия, комбинированная антибактериальная терапия с учетом данных антибиотикограммы, муколитическая, антиоксидантная терапия, лечение фоновых заболеваний и симптоматическая терапия.

На фоне проводимого лечения у пациента отмечалась положительная клинико-лабораторно-рентгенологическая динамика в виде улучшения общего самочувствия, нормализации лабораторных показателей и частичного рассасывания и уменьшения в объеме полостей распада в легких.

Ключевые слова: тяжелая внебольничная пневмония, факторы риска, деструкция легочной ткани, дифференциальная диагностика, лечение.

БОРИСОВА Екатерина Петровна – канд.мед.наук, доцент медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К. Аммосова», факультет последипломного обучения врачей, кафедра «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)». 677007, г. Якутск, ул. Ойунского 27, тел. 8 (914) 220 67 69, E-mail: borisovaep75@mail.ru

BORISOVA Ekaterina Petrovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Medicine and General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Postgraduate Education of Doctors, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. 677007, Yakutsk, ul. Oyunsogo, 27. Phone: +7 (914) 220 67 69. E-mail: borisovaep75@mail.ru

СЛЕПЦОВ Серафим Серафимович – ординатор медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К. Аммосова», факультет последипломного обучения врачей кафедра «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)», 677007, г. Якутск, ул. Ойунского 27, тел. 8 (914) 290 68 26, E-mail: simakasl@mail.ru

SLEPTSOV Serafim Serafimovich – resident, Department of Internal Medicine and General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Postgraduate Education of Doctors, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. 677007, Yakutsk, ul. Oyunsogo, 27. Phone: +7 (914) 290 68 26. E-mail: simakasl@mail.ru

E.P. Borisova, S.S. Sleptsov

A CLINICAL CASE OF SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA WITH DESTRUCTION OF LUNG TISSUE

Abstract. The community-acquired pneumonia is a widespread pathology of the respiratory organs, which occupies a leading place in the structure of morbidity and mortality from infectious diseases in developed countries. The patients with severe community-acquired pneumonia present the greatest problem for physicians. Despite the available diagnostic and treatment methods, including modern antibacterial medicine, mortality in this category of patients remains high, and treatment is complex and expensive.

The purpose of the analysis of this clinical case was to study risk factors, features of clinical manifestations, differential diagnosis and therapy in patients with severe community-acquired pneumonia occurring with lung tissue destruction.

In the clinical case, the patient had the background of such risk factors as a long smoking history with a smoker index of 60 pack/years with the formation of chronic obstructive pulmonary disease; alcohol abuse; toxic-alimentary damage to the liver; facts of aspiration on the background of vomiting; prolonged stay in a horizontal position, due to secondary toxic-metabolic polyneuropathy with severe motor disorders. The break in antibiotic therapy developed community-acquired bilateral polysegmental pneumonia, severe form with cavities, destruction of both lungs caused by multiresistant gram-negative microflora, complicated by the development of respiratory failure of degrees 2, polyserositis, and anemia.

The patient underwent an extended examination in accordance with the Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. Differential diagnosis was carried out with pulmonary tuberculosis, lung cancer, new coronavirus infection. In the treatment, according to clinical recommendations, controlled oxygen therapy, combined antibiotic therapy taking into account the data of the antibiogram, mucolytic, antioxidant therapy, treatment of underlying diseases and symptomatic therapy were carried out.

Against the background of the treatment, the patient showed positive clinical, laboratory and radiological dynamics, in the form of an improvement in general well-being, normalization of laboratory parameters and partial resorption and a decrease in the volume of decay cavities in the lungs.

Keywords: severe community-acquired pneumonia, risk factors, lung tissue destruction, differential diagnosis, treatment.

Введение.

Внебольничная пневмония (ВП) – широко распространенное заболевание у взрослых. Занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах [1, 2]. Наибольшую проблему представляют пациенты с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП), так как, несмотря на доступные методы диагностики и лечения, в том числе современные антибактериальные препараты, летальность у данной категории больных остается высокой, а лечение является сложным и дорогостоящим [3].

ТВП – это форма пневмонии, характеризующаяся выраженной дыхательной недостаточностью (ДН), как правило, в сочетании с признаками сепсиса и органной дисфункции. ВП может рассматриваться как тяжелая в случае высокого риска летального исхода, необходимости госпитализации больного в отделение реанимации и интенсивной терапии, декомпенсации (или ее высокой вероятности) сопутствующей патологии, а также неблагоприятного социального статуса больного [4, 5].

К числу наиболее актуальных “типичных” бактериальных возбудителей тяжелой ВП относятся *Streptococcus pneumoniae*, энтеробактерии – *Klebsiella pneumoniae* и др., *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* [5].

Со стороны макроорганизма риск ТВП, помимо известных факторов (сопутствующие заболевания бронхолегочной системы, злоупотребление алкоголем, дефицит питания и др.), возрастает при наличии ряда генетически обусловленных дефектов со стороны иммунной системы.

ТВП чаще всего ассоциируется с заболеванием, характеризующимся крайне неблагоприятным прогнозом. Высокие показатели летальности и серьезный прогноз объединяют ТВП с таким актуальным заболеванием, требующим оказания интенсивной помощи, как острый инфаркт миокарда.

Учитывая быстрое прогрессирование заболевания и неблагоприятный прогноз, необходимо в кратчайшие сроки с момента подозрения на наличие ТВП предпринять усилия, направленные на подтверждение/исключение диагноза [6].

Цель исследования.

Изучить факторы риска, клинические проявления, особенности дифференциальной диагностики и терапии у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, протекающей с деструкцией легочной ткани, на конкретном клиническом примере.

Материал и методы исследования.

Представлен клинический случай пациента А. 70-ти лет, находившегося на обследовании и лечении в пульмонологическом отделении Республиканской больницы № 1 – Национального центра медицины (НЦМ). Пациенту проведено расширенное обследование в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению внебольничной пневмонии [6].

Результаты и обсуждение.

В пульмонологическое отделение Республиканской больницы № 1 – Национального центра медицины г. Якутска поступил мужчина 1966 г.р. с жалобами на боли в правом подреберье ноющего характера, одышку в покое, кашель с мокротой зеленого цвета, рвоту, слабость, невозможность самостоятельно ходить.

Анамнез заболевания. Накануне пациент самовольно ушел из пульмонологического отделения, где находился на лечении с диагнозом: внебольничная двусторонняя пневмония тяжелой степени тяжести на фоне ХОБЛ. Больной дома злоупотреблял алкоголем, была рвота, усилилась одышка, появились боли в правом подреберье. В связи с ухудшением вызвал скорую медицинскую помощь. Пациента доставили в Республиканскую больницу № 2 – Центр экстренной медицинской помощи для исключения хирургической патологии, далее был маршрутизирован в Республиканскую больницу № 1 – Национальный центр медицины в пульмонологическое отделение с диагнозом: деструктивная пневмония. Абсцесс легких был исключен.

Доставлен бригадой скорой медицинской помощи с явлениями дыхательной недостаточности, снижением сатурации до 82 %. По тяжести состояния госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Из анамнеза жизни:

Перенесенные заболевания: Страдает ХОБЛ около 15 лет, обострения редкие. Хронический панкреатит. Вторичная токсико-метаболическая полинейропатия с выраженным двигательным нарушением.

Гепатит, туберкулез, венерические заболевания, сахарный диабет, язвенную болезнь в анамнезе отрицает.

Наследственность: отягощена – у родителей были заболевания легких.

Вредные привычки: курение по 1,5 пачки в день, стаж 40 лет, 60 пачка/лет, употребление алкоголя не отрицает.

Эпидемиологический анамнез: новой коронавирусной инфекцией болел 3 месяца назад, не вакцинирован. За последние 14 дней контакт с больными инфекционными заболеваниями и выезд за пределы республики отрицает.

Объективный статус:

Общее состояние тяжелой степени тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые бледноватые. Температура тела – 37,8 °C. Кашель влажный, отходит мокрота желтого цвета. ЧДД 26 в мин. Аускультативно: дыхание ослаблено в правых отделах легких, с обеих

сторон выслушиваются сухие свистящие хрипы. Сатурация 86 %. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 110/60 мм. рт. ст., ЧСС 96 ударов в мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень увеличена в размере +2 см от края реберной дуги. Стул оформленный, регулярный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования:

В общем анализе крови при поступлении отмечался выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, умеренная анемия, выраженная лимфопения, анэозинофилия, ускорение СОЭ.

В биохимическом анализе крови гипопроteinемия (общий белок 51,0 г/л, альбумин 28,6 г/л), билирубинемия до 21,6 мкмоль/л, снижение уровня сывороточного железа до 2 мкмоль/л, гипергликемия (7,3 ммоль/л), гипокалиемия (2,8 ммоль/л). Гликированный гемоглобин 6,1 %.

По данным газового состава крови снижение парциального давления кислорода крови до 27,3 мм рт. ст., пониженная сатурация (35,2 %).

При поступлении повышение СРБ до 75.70 мг/л, обнаружены anti-HCV антитела крови.

Взяты онкомаркеры крови, по данным которых выявлено небольшое повышение РЭА до 11,8 нг/мл.

В общем анализе мокроты: цвет зеленоватый, вязкая, лейкоциты сплошь в поле зрения.

В динамике проводились многократные исследования мокроты, смывных вод бронхов, полученных при бронхоскопии. Отмечался рост *Klebsiella pneumoniae* с бета-лактамазой расширенного спектра (ESBL), *Alcaligenes faecalis* 10*3 с металло-бета-лактамазой (MBL). *Candida glabrata*.

Посев крови на стерильность роста не дал.

С дифференциально диагностической целью проведено исследование мокроты на КУМ (отрицательно) и ПЦР и ИФА на SARS-CoV-2 (отрицательно).

Данные рентгенкомпьютерной томографии (РКТ) органов грудной клетки		
1 исследование	2 исследование	3 исследование
Заключение:		
Участки консолидации легочной ткани, на фоне которых выявляются многокамерные воздушные полости распада в верхних долях легких, множество разнокалиберных очагов по типу матового стекла в нижних и средних долях легких. Дифференциация между воспалительными изменениями и развивающимся отеком легких, выпот в обеих плевральных полостях.	В сравнении с предыдущим РКТ-исследованием наблюдается отрицательная динамика: увеличение в размерах ранее выявленных участков консолидации легочной ткани, на фоне которых сохраняются многокамерные воздушные полости распада, справа появился уровень жидкости внутри данной полости. Множество разнокалиберных очагов в нижних и средних долях легких стали более плотнее. Увеличился выпот в обеих плевральных полостях. Появление перикардального выпота.	В динамике отмечается уменьшение выпота в обеих плевральных полостях и в перикарде, также отмечается уменьшение размеров и количества разнокалиберных очагов обоих легких, участки консолидации легочной ткани, на фоне которых сохраняются многокамерные воздушные полости распада, без изменений.
4 исследование	5 исследование	6 исследование
Заключение:		
В сравнении с предыдущей РКТ отмечается регресс выпота в обеих плевральных полостях и уменьшение в полости перикарда, появление новых очагов в обоих легких, участки консолидации с воздушными полостями распада с обеих сторон без изменений.	В динамике отмечается частичное рассасывание очагов в нижних отделах обоих легких, участки консолидации с воздушными полостями распада с обеих сторон без изменений.	По сравнению с предыдущим исследованием отмечается уменьшение в размерах полостей распада справа и регресс полостей распада слева на фоне консолидации.

Далее приведем результаты полного обследования больного.

Результаты РКТ органов брюшной полости. Конкременты левой почки. Небольшое количество выпота в виде полосок по правому боковому карману и в полости малого таза.

РКТ головного мозга заключение. На момент исследования данных за острое нарушение мозгового кровообращения не выявлено. Признаки дисциркуляторной энцефалопатии.

Бронхоскопия 1 исследование. Диффузный двухсторонний гнойный бронхит.

Бронхоскопия 2 исследование. Гнойный бронхит. Дренирующий верхнедолевой бронх правого легкого.

Бронхоскопия 3 исследование. Гнойный бронхит.

Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей. Оклюзивный тромбоз большой подкожной справа на голени, верхняя граница тромбоза в верхней трети голени. Оклюзивный тромбоз одной из глубоких вен голени правой нижней конечности.

Эзофагогастродуоденоскопия. Рефлюкс-гастрит.

Эхокардиография. Недостаточность аортального клапана минимальной степени. Регургитация на трикуспидальном клапане 1 степени. Полости сердца не расширены. Систолическая функция миокарда левого желудочка не нарушена. Фракция выброса 67 %. Сепарация листков перикарда.

УЗИ органов брюшной полости. Диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы. Хронический холецистит в стадии обострения. Уплотнение чашечно-лоханочной системы почек.

ЭКГ 1 исследование. Ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 88 в мин. Вертикальная электрическая ось сердца (ЭОС). Интервал QT=438 мс. Усиление потенциалов левого желудочка.

ЭКГ 2 исследование. Ритм синусовый с ЧСС 83 в мин. Вертикальная ЭОС. Изменение процессов реполяризации желудочков.

Электромиография игольчатая. Нарушение проведения по срединным, локтевым, больше- и малоберцовым нервам по типу обменной полиневропатии, грубее по нервам ног.

Проведены консультации соответствующих специалистов с рекомендациями по лечению и ведению пациента.

На основании жалоб, анамнеза, данных исследований пациенту был выставлен следующий клинический диагноз.

Основное заболевание: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой степени тяжести, с полостями деструкции обеих легких, вызванная *Klebsiella pneumoniae* ESBL, *Alcaligenes faecalis* MBL.

Фоновое заболевание: Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхитический тип, с редкими обострениями, выраженными симптомами, группа В, обострение.

Хронический токсико-алиментарный панкреатит в стадии обострения. Вторичная токсико-метаболическая полинейропатия с выраженным двигательным нарушением. Нижний парапарез. Тазовые нарушения смешанного генеза. Оклюзивный тромбоз большой подкожной вены справа, глубоких вен голени справа.

Хронический вирусный гепатит С, фаза ремиссии.

Нарушенная толерантность к глюкозе.

Осложнение: Дыхательная недостаточность 2 степени. Полисерозит (плеврит, перикардит, асцит).

Смешанная анемия средней степени тяжести.

Сопутствующие заболевания: Хроническая венозная недостаточность 2 – 3 степени. Трофическая язва правой голени.

Приобретенный порок сердца. Недостаточность аортального клапана минимальная. Недостаточность трикуспидального клапана 1 степени с регургитацией.

Мочекаменная болезнь. Конкременты левой почки.

Рефлюкс-гастрит.

Пациенту было назначено комплексное лечение, основу которого составила этиотропная комбинированная антибактериальная терапия с учетом данных антибиотикограммы: Цефоперазона сульбактам, Меропенем, Полимиксин. Также проводилась противогрибковая терапия.

С муколитической и антиоксидантной целью был назначен Флуимуцил внутривенно с переходом на пероральные формы. Назначались также гепатопротекторы, гастропротекторы, белковые препараты, препараты железа, адекватная инфузионная терапия. По рекомендации врачей-специалистов, были проведены антикоагулянтная, сосудистая, метаболическая терапия, местное лечение трофической язвы правой голени, оксигенотерапия со скоростью потока 3 л/мин.

На фоне проводимой терапии у пациента постепенно разрешились инфильтративные изменения в легких, полости деструкции уменьшились в размере, по данным лабораторных анализов в динамике также зарегистрирована положительная динамика. Пациент достиг стадии клинико-лабораторно-инструментальной ремиссии и был выписан на дальнейшее лечение терапевта по месту жительства с рекомендациями по дальнейшему ведению.

Заключение.

У пациента на фоне таких факторов риска, как длительный стаж курения с индексом курильщика 60 пачка/лет с формированием ХОБЛ; злоупотребление алкоголем; токсико-алиментарное поражение печени; возможные факты аспирации на фоне рвоты; длительное пребывание в горизонтальном положении вследствие вторичной токсико-метаболической полинейропатии с выраженными двигательными нарушениями; перерыв в антибактериальной терапии развилась внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени тяжести с полостями деструкции обеих легких, вызванная полирезистентной грамотрицательной микрофлорой, осложнившаяся развитием дыхательной недостаточности 2 степени, полисерозитом, анемией.

Пациенту проведено расширенное обследование в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению внебольничной пневмонии. Дифференциальная диагностика проводилась с туберкулезом лёгких, раком легких, новой коронавирусной инфекцией. В лечении, согласно клиническим рекомендациям, проводилась контролируемая оксигенотерапия, комбинированная антибактериальная терапия с учетом данных антибиотикограммы, муколитическая, антиоксидантная терапия, лечение фоновых заболеваний и симптоматическая терапия.

На фоне проводимого лечения у пациента отмечалась положительная клинико-лабораторно-рентгенологическая динамика в виде улучшения общего самочувствия, нормализации лабораторных показателей и частичного рассасывания и уменьшения в объеме полостей распада в легких. Пациент был выписан на амбулаторное лечение по месту жительства.

После выписки из стационара больному было рекомендовано дальнейшее наблюдение, обследование и лечение по месту жительства у участкового терапевта, санаторно-курортное лечение, отказ от вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), общее закаливание, дыхательная гимнастика, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции. Также рекомендовано реабилитационное лечение в г. Якутске после улучшения эпидемиологической обстановки по COVID-19.

Пневмония является одним из самых опасных легочных заболеваний, имеющих высокий процент смертности и широкое возрастное распространение. Эффективность лечения пневмонии в решающей степени зависит от своевременности лечения и правильности выбора лекарственных препаратов.

Антибактериальная терапия – главная тактика для подавления инфекции на самых ранних стадиях, и действенность ее напрямую зависит от грамотного подхода к подбору лекарств.

Факторы риска при тяжелой внебольничной пневмонии:

- курение и хронический бронхит,
- хронические болезни лёгких,
- эндокринные заболевания,
- сердечная недостаточность,
- иммунодефицитные состояния,
- хирургические операции грудной клетки и брюшной полости,
- длительное пребывание в горизонтальном положении,
- алкоголизм,
- наркомания,
- неэффективность антибактериальной терапии в первые 3 дня лечения,
- распространенный характер легочного воспаления с двусторонним поражением, либо деструкцией легочной ткани, возраст >40 лет.

Предрасполагающими к заболеванию факторами, также понижающими сопротивляемость организма, могут быть недостаточное питание, тяжелые психоэмоциональные нагрузки, переутомление и переохлаждение.

Литература

1. Welte, T. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe / T. Welte, A. Torres, D. Nathwani // *Thorax*. – 2012. – Vol.67, № 1. – P.71–79.
2. The top 10 causes of death //World Health Organization. [Электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа: <https://health21-bd.org/the-top-10-causes-of-death/>
3. Российское респираторное общество/Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин., А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.] // *Пульмонология*. – 2014. – № 14 (4). – С. 13–48.
4. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России / С.Н. Авдеев, В.Б. Белобородов, Б.З. Белоцерковский [и др.]// *Анестезиология и реаниматология*. – 2022. – № 1. – С. 6–35.
5. Aetiology of severe community-acquired pneumonia and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in adults in Russia / S. Rachina, I. Zakharenkov, N. Dekhnich [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2021. – Vol.76, № 5. – P. 1368–1370.
6. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / С.Н. Авдеев, А.В. Дехнич, А.А. Зайцев [и др.] // *Пульмонология*. – 2022. – № 32 (3). – С. 295–355.

References

1. Welte, T. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe / T. Welte, A. Torres, D. Nathwani // *Thorax*. – 2012. – Vol.67, № 1. – P.71–79.
2. The top 10 causes of death //World Health Organization. [Elektronnyy resurs]. – 2018. – Rezhim dostupa: <https://health21-bd.org/the-top-10-causes-of-death/>
3. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo/Mezhregional'naya assotsiatsiya po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoy khimioterapii. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazheloy vnebol'nichnoy pnevmonii u vzroslykh / A.G. Chuchalin., A.I. Sinopal'nikov, R.S. Kozlov [i dr.] // *Pul'monologiya*. – 2014. – № 14(4). – S. 13–48.
4. Tyazhelaya vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii Federatsii anesteziologov i reanimatologov Rossii / S.N. Avdeev, V.B. Beloborodov, B.Z. Belotserkovskiy [i dr.]// *Anesteziologiya i reanimatologiya*. – 2022. – № 1. – S. 6–35.
5. Aetiology of severe community-acquired pneumonia and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in adults in Russia / S. Rachina, I. Zakharenkov, N. Dekhnich [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2021. – Vol.76, № 5. – P. 1368–1370.
6. Vnebol'nichnaya pnevmoniya: federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu / S.N. Avdeev, A.V. Dekhnich, A.A. Zaytsev [i dr.] // *Pul'monologiya*. – 2022. – № 32 (3). – S. 295–355.

Э.П. Егоров, Н.Е. Евдокимова, Е.С. Павлова, Н.Ю. Петухова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ПО IV/V РЕЖИМАМ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ БЕДАКВИЛИНА

Аннотация. Туберкулез как социальная болезнь человека известна с глубокой древности. Заболеваемость и смертность от МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ как по РС(Я), так и по РФ сохраняется высокой.

В республике постоянно проводятся исследования по оценке эффективности химиотерапии с использованием лекарственного препарата бекдаквилин. В ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева» назначение бекдаквилина пациентам с МЛУ и ШЛУ – ТБ в IV/V РХТ начато с 2019 г.

Целью статьи является оценка эффективности лечения мультирезистентного туберкулеза с включением в IV/V РХТ лекарственного средства – бекдаквилин у впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания. Материалом и методом изучения явились 80 пациентов с туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, определенных методом теста на лекарственную чувствительность в питательных средах и молекулярно-генетическими методами. В статье рассмотрены социальная характеристика пациентов с описанием клинических форм туберкулеза легких и эффективность лечения. Установлено, что при включении лекарственного средства бекдаквилин в стандартную схему IV и V РХТ отмечается высокая эффективность лечения в короткие сроки с отсутствием нежелательных побочных реакций. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистических программ.

Ключевые слова: туберкулез, бекдаквилин, химиотерапия, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, микобактерии туберкулеза, эффективность лечения, полость распада.

ЕГОРОВ Эдуард Петрович – врач-фтизиатр ОМЛУ №1 ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева». Адрес: РС (Я) 677015. г. Якутск, ул. П. Алексеева, 93. E-mail: bajeev1992@mail.ru с.т. +79644241000.

EGOROV Eduard Petrovich – phthisiatrician, Ward for Tuberculosis Patients with Multiple Drug Resistance No. 1, E. N. Andreeva Research Center “Phthisiology”. Address: 677015, Yakutsk, ult. P. Alekseeva, 93. E-mail: bajeev1992@mail.ru, tel. +79644241000.

ЕВДОКИМОВА Надежда Евстафьевна – заведующий ОМЛУ №1, ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева». Адрес: РС (Я) 677015. г. Якутск, ул. П. Алексеева, 93. E-mail: evdokimovane@ftiz14.ru с.т. +7 968 155-56-50.

EVDOKIMOVA Nadezhda Evstafyevna – head of Ward for Tuberculosis Patients with Multiple Drug Resistance No. 1, E. N. Andreeva Research Center “Phthisiology”. Address: 677015, Yakutsk, ult. P. Alekseeva, 93. E-mail: evdokimovane@ftiz14.ru, tel. +7 968 155-56-50.

ПАВЛОВА Екатерина Сергеевна – ученый секретарь ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева». Адрес: РС (Я) 677015. г. Якутск, ул. П. Алексеева, 93. E-mail: pavlovaes@ftiz14.ru с.т. +7 9142222-35-30.

PAVLOVA Ekaterina Sergeevna – Scientific Secretary, E. N. Andreeva Research Center “Phthisiology”. Address: 677015, Yakutsk, ult. P. Alekseeva, 93. E-mail: pavlovaes@ftiz14.ru, tel. +7 9142222-35-30

ПЕТУХОВА Надежда Юрьевна – заведующий ОМЛУ №2 ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева». Адрес: РС (Я) 677015. г. Якутск, ул. П. Алексеева, 93. E-mail: petuhovanu@ftiz14.ru с.т. +7 984 107-74-85.

PETUKHOVA Nadezhda Yuryevna – head of Ward for Tuberculosis Patients with Multiple Drug Resistance No. 2, E. N. Andreeva Research Center “Phthisiology”. Address: 677015, Yakutsk, ult. P. Alekseeva, 93. E-mail: petuhovanu@ftiz14.ru, tel. +7 984 107-74-85.

E.P. Egorov, N.E. Evdokimova, N.Yu. Petukhova

THE EFFECT OF TREATING MULTI-RESISTANT TUBERCULOSIS ACCORDING TO IV/V CHEMOTHERAPY REGIMENS INCLUDING BEDAQUILINE

Abstract. Tuberculosis as a social human disease has been known since ancient times. Morbidity and mortality from multidrug-resistant TB (MDR-TB) and extensively drug-resistant TB (XDR-TB) both in RS(Y) and in the Russian Federation remain high.

In recent years, studies have been conducted on the effectiveness of chemotherapy using the drug bedaquiline. In the State Budgetary Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) SPC “Phthisiology”, the prescription of bedaquiline to patients with MDR and XDR-TB in IV/V RCT started in 2019.

The purpose of the article is to evaluate the effect of treating multidrug-resistant tuberculosis with the inclusion of the drug bedaquiline in IV/V RCT in newly diagnosed patients with respiratory tuberculosis. The material and method of study were 80 patients with pulmonary tuberculosis with multiple and extensive drug resistance, determined by the method of drug susceptibility testing in nutrient media and molecular genetic methods. The article considers a social characteristic with a description of the clinical forms of pulmonary tuberculosis and the effectiveness of treatment. As a result, it was found that when the drug bedaquiline was included in the standard IV and V RCT regimen, there was a high efficiency of treatment in a short time with no undesirable side reactions. Statistical processing of the obtained data was carried out using statistical programs.

Keywords: tuberculosis, bedaquiline, chemotherapy, multidrug resistance, extensive drug resistance, mycobacterium tuberculosis, treatment efficacy, decay cavity.

Введение.

Число пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) как в России, так и в Республике Саха (Якутия) имеет тенденцию к росту [1, 2]. Несмотря на наличие противотуберкулезных препаратов второго ряда, используемых в стандартных режимах химиотерапии, использование новых лекарственных средств необходимо для снижения сроков лечения и предупреждения роста лекарственной устойчивости среди пациентов [3, 4, 5, 6].

Новые режимы химиотерапии с включением в схемы бедаквилина показали высокую эффективность лечения туберкулеза и высокий уровень безопасности при применении [7].

Бедаквилин (Сиртуро) является препаратом нового поколения для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ, включен в IV-V режимы химиотерапии и широко применяется в лечении взрослых больных туберкулезом, показывая высокую клиническую эффективность и безопасность [2, 3, 5, 8].

Известно, что бедаквилин относится к группе диарилхинолинов – новому классу противотуберкулезных соединений. Его бактерицидное действие обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5’трифосфат-синтазы) – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки [3].

Впервые препарат был одобрен Всемирной организацией здравоохранения к применению в 2013 г. В этом же году препарат был зарегистрирован в РФ и включен в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя. В одном из первых клинических исследований 2016 г., проведенных в Саратовской области, отмечалась положительная эффективность включения бедаквилина в пятикомпонентную схему химиотерапии – прекращение бактериовыделения наблюдалось в 66,7-80,0% случаев, закрытие полостей распада в 25,0% и уменьшение размеров полостей распада в 32,1% случаев МЛУ/ШЛУ туберкулеза легких [9].

Цель исследования: оценить эффективность лечения по стандартным режимам химиотерапии по IV/V режимам у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза с включением лекарственного препарата бедаквилин.

Материалы и методы.

Исследование проведено в условиях стационара ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева» в 2020 – 2021 гг. Включение пациентов в группы основывалось на результатах теста лекарственной чувствительности МБТ и назначения режима химиотерапии. В основную группу включены пациенты с активным туберкулезом органов дыхания, доказанным выделением МЛУ/ШЛУ МБТ, по возрасту старше 18 лет, в режим химиотерапии включен бедаквилин. Исключены пациенты с наличием противопоказаний к назначению бедаквилина (непереносимость химиотерапии, сопутствующая кардиопатология). Пациенты, включенные в контрольную группу, были сопоставимы по диагнозу, возрасту, но в схему их лечения не входил бедаквилин.

Изучены результаты лечения 80 больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя по IV/V режимам химиотерапии (РХТ) с включением препарата бедаквилин (сиртуро) в специализированном отделении для лечения впервые выявленных больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (ОМЛУ-1) ГБУ РС(Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им Е.Н. Андреева» в 2020 – 2021 гг. на основании их информированного согласия.

В основной и контрольной группах большинство пациентов были саха – 51 (63,7%) и 42 (52,5%) человек, русские – 23 (28,7%) и 29 (36,25%), коренные малочисленные народы Севера (КМНС) – 6 (7,6%) и 4 (5%) соответственно. По гендерной принадлежности в обеих группах преобладали мужчины – 50 (62,5%) и 60 (75%), женщин было – 30 (37,5%) и 20 (25%) соответственно в основной и контрольной группах.

В обеих группах возраст пациентов варьировал от 20 до 73 лет. Большинство пациентов были трудоспособного возраста 20 – 49 лет – 81,3% в основной группе и 76,25% в контрольной, 3 (3,8%) пациента старше 60 лет наблюдались в основной группе, в контрольной группе таких пациентов было 14 (17,5%) (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрастам

Возраст	Основная группа, n=80		Контрольная группа, n=80	
	Абс.	%	Абс.	%
20-29	17	21,3	9	11,25
30-39	30	37,5	22	27,5
40-49	18	22,5	30	37,5
50-59	12	15,0	5	6,25
старше 60	3	3,8	14	17,5
Всего	80	100,0	80	100,0

По социальному статусу в основной группе преобладали безработные – 44 (55,5%), в контрольной значительно больше – 60 (75%), соответственно в основной группе чаще встречались работающие – 23 (28,7) против 10 (12,5%) в контрольной группе, лица с инвалидностью и пенсионеры составляли от 3,8 до 8,8% в обеих группах.

Все исследования и методики лечения проведены в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ и принципами Хельсинской декларации (Женева, 1983).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ SPSS Statistics. Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада оценивали с использованием критерия χ^2 (с тестом Фишера), различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Результаты.

Оценка эффективности предлагаемой схемы химиотерапии с включением препарата бедаквилин была проведена в основной группе в сравнении с контрольной группой. В обеих группах исследования были пациенты с установленным туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ.

В исследуемых группах чаще диагностировали инфильтративный туберкулез – у 49 (61,3%) в основной и 57 (71,25%) в контрольной группах, диссеминированный туберкулез – у 25 (31,3%) и 18 (22,5%) соответственно, казеозная пневмония – по 2 (2,5%) пациента в обеих группах (табл. 2).

Таблица 2 – Клинические формы туберкулеза

Клинические формы туберкулеза	Основная группа, n=80		Контрольная группа, n=80	
	Абс.	%	Абс.	%
Очаговый	2	2,5	3	3,75
Инфильтративный	49	61,3	57	71,25
Диссеминированный	25	31,3	18	22,5
Казеозная пневмония	2	2,5	2	2,5
ФКТ	2	2,5	-	-
Всего	80	100,0	80	100,0

Все пациенты были бактериовыделители, у 1 пациента выявлена МЛУ МБТ при исследовании послеоперационного материала (легочной ткани). МЛУ МБТ определена у 72 (90,0 %) пациентов основной и 78 (97,5%) пациентов контрольной группы, ШЛУ – у 8 (10,0 %) и 2 (2,5%) соответственно (табл. 3).

Таблица 3 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ к ПТП

Устойчивость к ПТП	Основная группа, n=80		Контрольная группа, n=80	
	Абс.	%	Абс.	%
SHR*	17	21,25	20	25,0
SHRE*	32	40,0	41	51,25
SHR Km Am*	10	12,5	9	11,25
SHR Fq*	13	16,25	8	10,0
ШЛУ	8	10,0	2	2,5
Всего	80	100,0	80	100,0

*S – стрептомицин, H – изониазид, R – рифампицин, E – этамбутол, Kt – канамицин, Am – амикацин, Fq – фторхинолоны

В спектре лекарственной устойчивости МБТ в обеих группах превалировало сочетание SHRE – у 40,0% и 51,25% пациентов, SHR у 21,25% и 25,0% в основной и контрольной группах соответственно. ШЛУ МБТ чаще выявлялось в основной группе 10,0% против 2,5% в контрольной группе (табл. 3).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки до лечения деструкция легочной ткани выявлена у 53 (66,3%) пациентов основной и 56 (70,0%) контрольной группы.

Сопутствующие заболевания, значимо влияющие на эффективность противотуберкулезного лечения, были диагностированы у 35 (43,75%) пациентов основной и 39 (48,75%) контрольной группы, из них сахарный диабет – у 7 (8,8%) и 4 (10,3%), хронические вирусные гепатиты – у 5 (6,3%) и 9 (23,1%), синдром алкогольной зависимости – у 11 (31,4%) и 22 (56,4%) в основной и контрольной группах соответственно. Только в основной группе отмечены заболевания сердечно-сосудистой системы у 6 (7,5%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у 5 (6,3%) и ВИЧ-инфекция – у 1 (1,3%) пациента (табл. 4).

Таблица 4 – Сопутствующая патология в исследуемых группах

Сопутствующая патология	Основная группа, n=80		Контрольная группа, n=80	
	Абс.	%	Абс.	%
Сахарный диабет	7	8,8	4	10,3
Заболевания сердечно-сосудистой системы	6	7,5	-	-
Хронические вирусные гепатиты	5	6,3	9	23,1
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	5	6,3	-	-
ВИЧ-инфекция	1	1,3	4	10,3
Синдром алкогольной зависимости	11	31,4	22	56,4
Всего	35	43,75	39	48,75

Все пациенты по результатам рентгенологического контроля в динамике каждые 2 месяца консультировались торакальными хирургами для отбора на хирургическое лечение. Из 80 пациентов основной группы на хирургическое лечение отобраны и прооперированы 18 (34%) пациентов; после проведения диагностической бронхоскопии 9 (11,3%) пациентам установлены клапанные бронхоблокаторы на 5 месяцев, после чего были удалены. В контрольной группе отобраны и прооперированы 25 (44,7%) пациентов, клапанная бронхоблокация не проводилась.

Бедаквилин назначался пациентам в стационарных условиях решением Центральной врачебной комиссии по МЛУ-ТБ ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева», при отсутствии противопоказаний и полученной достоверной лекарственной чувствительности МБТ. До и во время лечения проводился контроль общего и биохимического анализов крови (уровни билирубина, трансаминаз, электролитов крови, креатинина), ЭКГ и ФЭГДС контроль. За время лечения нежелательные побочные реакции (НПР) наблюдались у 3 (3,75%) пациентов основной группы: 2 – незначительное удлинение интервала Q-T, у 1 – повышение АЛТ и АСТ в 1,5 раз от референтных значений. Данные НПР не приводили к отмене лекарственного препарата и устранялись симптоматическим лечением.

Если сравнивать полученные данные с результатами исследования Морозовой Т.И. и соавторов (2016), то у больных туберкулезом органов дыхания в Саратовской области при назначении режима химиотерапии с включением бедаквилина НПР развивались у большего числа пациентов – 12,2%, и они также носили устранимый характер [9].

Лечение больных с МЛУ и ШЛУ-ТБ по IV/V режимам химиотерапии (РХТ) с включением бедаквилина показало удовлетворительные показатели по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада в легких в короткие сроки.

Как видно из таблицы 5, в срок до 2 месяцев у пациентов основной группы, принимавших бедаквилин, прекращение бактериовыделения МБТ достигнуто в 98,8% случаев против 80% в контрольной группе ($\chi^2 = 14,809$; $p < 0,001$), через 4 месяца закрытие полости распада констатировано в 74,5% случаев в основной группе против 55,4% в контрольной группе ($\chi^2 = 4,055$, $p < 0,05$).

Заключение.

Как показало исследование, при включении бедаквилина в интенсивную фазу IV/V РХТ у больных с впервые выявленным туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ установлена высокая эффективность лечения – прекращение бактериовыделения у 98,8% пациентов через 2 месяца и закрытие полости распада у 74,5% пациентов через 4 месяца. Также необходимо отметить хорошую переносимость лечения с включением бедаквилина, о чем свидетельствует редкое развитие НПР (у 3 пациентов из 80), их клиническая невыраженность и отсутствие случаев отмены химиотерапии.

Таблица 5 – Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада

Прекращение бактериовыделения	Основная группа				Контрольная группа			
	МБТ+ при поступлении		Прекращение бактериовыделения		МБТ+ при поступлении		Прекращение бактериовыделения	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
	80	100,0	79	98,8	80	100	64	80
χ^2	df= 2, $\chi^2 = 14,809$; p< 0,001							
Закрытие полости распада	Основная группа				Контрольная группа			
	CV+ при поступлении		Закрытие полостей распада		CV+ при поступлении		Закрытие полостей распада	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
	47	58,7	35	74,5	56	70,0	31	55,4
χ^2	df= 2, $\chi^2 = 4,055$, p< 0,05							

Литература

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких. 2017, 95 (11): 5-17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.

2. ЦНИИОИЗ/ Центр мониторинга по туберкулеза/Аналитические обзоры/Ситуация по туберкулезу в 2018 года https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf

3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo®). Регистрационный номер: ЛП-002281. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ros-med.info/reestrsl/info.php?action=info&id=26223>.

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Туберкулез у взрослых: Клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1/

5. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(11):19–22. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22.

6. Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторова Н. П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью

7. Гашев С. Н. Математические методы в биологии: анализ биологических данных в системе Statistica. — М.: Юрайт. 2020. 208 с.

8. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(5):28–42. doi: 10.21292/2075-1230- 2019-97-5-28-40.

9. Голубчиков П. Н., Щегерцов Д. Ю., Мельникова Т. И., Краснов Д. В., Скворцов Д. А., Грищенко Н. Г. Случай успешного комбинированного лечения больной фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(6):52–59. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-52-59.

10. Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторова Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2016;94(2):29-35.<https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848/849>

References

1. Vasil’eva I.A., Belilovskij E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Tuberkulez s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost’yu vozbuditelya v stranah mira i v Rossijskoj Federacii. Tuberkulez i bolezni legkih. 2017, 95 (11): 5-17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.

2. CNIIOIZ/ Centr monitoringa po tuberkuleza/Analiticheskie obzory/Situaciya po tuberkulezu v 2018 goda https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf

3. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Sirturo (Sirturo®). Registracionnyj nomer: LP-002281. [Elektronnyj resurs] URL: <http://www.ros-med.info/reestrsl/info.php?action=info&id=26223>.

4. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Tuberkulez u vzroslyh: Klinicheskie rekomendacii. 2020. Dostupno na: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1/

5. Zhukova E.M., Vohminova L.G., Kudlaj D.A. Vliyanie sovremennoj himioterapii tuberkuleza s MLU/SHLU na izmenenie u bol'nyh intervala QT na EKG. Tuberkulez i bolezni legkih. 2019;97(11):19–22. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22. 4. Morozova T.I., Otpushchennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Opyt primeneniya preparata bedakvilin v lechenii bol'nyh tuberkulezom legkih s lekarstvennoj ustojchivost'.

6. Gashev S. N. Matematicheskie metody v biologii: analiz biologicheskikh dannyh v sisteme Statistica. – M.: YUrajt. 2020. 208 s.

7. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash YU.YU. Effektivnost' i bezopasnost' osnovannyh na ispol'zovanii bedakvilina rezhimov himioterapii u bol'nyh tuberkulezom organov dyhaniya: neposredstvennye i okonchatel'nye rezul'taty. Tuberkulez i bolezni legkih. 2019;97(5):28–42. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40.

8. Golubchikov P.N., SHCHegercov D.YU., Mel'nikova T.I., Krasnov D.V., Skvorcov D.A., Grishchenko N.G. Sluchaj uspešnogo kombinirovannogo lecheniya bol'noj fibrozno-kavernoznym tuberkulezom legkih s shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'yu. Tuberkulez i bolezni legkih. 2020;98(6):52–59. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-52-59.

9. Morozova T.I., Otpushchennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Opyt primeneniya preparata bedakvilin v lechenii bol'nykh tuberkulezom legkih s lekarstvennoj ustojchivost'yu vzbuditelya. Tuberkulez i bolezni legkih. 2020;98(6):52–59. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-52-59.

УДК 575.174.015.3: 616-092.11
DOI 10.25587/SVFU.2022.29.4.002*А.Н. Емельянова, А.С. Емельянов, Г.А. Чупрова,
Н.В. Епифанцева, Ю.А. Витковский*

ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРНЫХ РЕГИОНОВ ГЕНА *IL-10* (*C819T, G1082A*) И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА 10 И ПОКАЗАТЕЛЬ ЛИМФОЦИТАРНО- ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ ГРИППЕ А(Н3Н2)

Аннотация. Инфекция гриппа А, как известно, индуцирует сильный провоспалительный цитокиновый ответ как в респираторных, так и в экстрареспираторных тканях. Интерлейкин-10 – мощный противовоспалительный фактором межклеточных взаимодействий, в том числе и основных участников адаптивного клеточного и гуморального иммунитета – лимфоцитов и тромбоцитов (лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия). Интерлейкин-10 даже в минимальных концентрациях способствует эффективной регуляции клеточного гомеостаза. При этом генетические дефекты в генах противовоспалительных цитокинов могут способствовать различной продукции кодируемых молекул, что обуславливает индивидуальные особенности течения инфекционного процесса у носителей полиморфных мутаций. В исследование методом сплошной выборки были включены больные гриппом А(Н3Н2) (89 человек). Контрольную группу составили 96 практически здоровых доноров. Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). С помощью световой микроскопии определяли показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) по методу Ю.А. Витковского и др. (1999). Измерение уровня цитокина проводили методом твердофазного ИФА с использованием набора реагентов ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Установлено, что шанс развития гриппа А(Н3Н2) возрастает у лиц-носителей аллели *T* (2,18 [CI95 %: 1,33-3,58]) ($p=0,002$) и гетерозиготного варианта *C/T* (2,88 [CI95 %:

ЕМЕЛЬЯНОВА Альвина Николаевна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии, тел.: +7-914-494-80-37, e-mail: alvina1963@yandex.ru

EMELYANOVA Alvina Nikolaevna – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Chita State Medical Academy, Chita; +7-914-494-80-37, e-mail: alvina1963@yandex.ru

ЕМЕЛЬЯНОВ Артур Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии Читинской государственной медицинской академии, тел.: +7-964-466-39-62, e-mail: artur1926@yandex.ru

EMELYANOV Artur Sergoevich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, Chita; +7-964-466-39-62, e-mail: artur1926@yandex.ru

ЧУПРОВА Галина Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии, тел.: +7-914-507-46-22, e-mail: Garden.89.89@mail.ru

CHUPROVA Galina Alexandrovna – Assistant, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Chita State Medical Academy, Chita; +7-914-507-46-22, e-mail: Garden.89.89@mail.ru

ЕПИФАНЦЕВА Наталья Владимировна – к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии, тел.: +7-914-433-55-38, e-mail: en1608@yandex.ru

EPIFANTSEVA Natalya Vladimirovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Chita State Medical Academy, Chita; +7-914-433-55-38, e-mail: en1608@yandex.ru

ВИТКОВСКИЙ Юрий Антонович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Читинской государственной медицинской академии, тел.: +7-914-468-77-66, e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru

VITKOVSKY Yuri Antonovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy, Chita; +7-914-468-77-66, e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru

1,56-5,32]) ($p=0,002$) гена *IL-10 C819T*, аллели *A* (4,23 [CI95 %: 2,50-7,14]) ($p=0,002$) и гетерозиготного варианта *G/A* (5,60 [CI95 %: 2,84-11,04]) ($p=0,001$) гена *IL-10 G1082A*. Среди больных гриппом А(Н3N2) у обладателей гомозигот *C/C* и *G/G* определялась минимальная концентрация IL-10, а максимальная – у носителей вариантов *T/T* и *A/A*. Наивысшая способность к лимфоцитарно-тромбоцитарному розеткообразованию при гриппе А(Н3N2) выявляется у лиц-носителей генотипа *C/C* и *G/G* промоторов гена *IL-10* (*C819T*, *G1082A*). Содержание IL-10 и показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) зависят от носительства генотипов промоторных регионов *C819T* и *G1082A* гена *IL-10*.

Ключевые слова: грипп, полиморфизм генов интерлейкина 10 (*C819T*, *G1082A*), IL-10, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия.

*A.N. Emelyanova, A.S. Emelyanov, G.A. Chuprova,
N.V. Epifantseva, Yu.A. Vitkovsky*

INTERLEUKIN-10 GENE PROMOTER POLYMORPHISM (*C819T*, *G1082A*) AND ITS INFLUENCE ON INTERLEUKIN 10 CONCENTRATION AND LYMPHOCYTE PLATELET ADHESION IN INFLUENZA A(H3N2)

Abstract. Influenza A(H1N1)pdm09-infection is known to induce exuberant proinflammatory cytokine response in both respiratory and extra-respiratory tissues. Interleukin 10 is a powerful anti-inflammatory factor in intercellular interactions, including the main participants in adaptive cellular and humoral immunity – lymphocytes and platelets (lymphocyte-platelet adhesion). Interleukin 10 contributes to the effective regulation of cellular homeostasis in minimal concentrations. Genetic defects in the genes of anti-inflammatory cytokines can contribute to different production of encoded molecules, which determines the individual characteristics of the course of the infectious process in carriers of polymorphic mutations. The study was performed in 89 patients with influenza A(H3N2) and 96 healthy residents. Gene polymorphism of IL-10 was detected by PCR method. Amplification of IL-10 gene fragments was performed in a thermal cycler (Model “BIS”-M111, Novosibirsk). The percentage of lymphocyte-platelet aggregates (LTA) determined by light microscopy (method of Yu.A. Vitkovsky (1999)). The cytokine level measured by solid-phase ELISA using a set of reagents of Vector-Best (Novosibirsk). The program Statistica 10.0 was used for data processing. Such methods as Equilibrium Hardy-Weinberg, χ^2 -test and odds ratio descriptive statistics were used. It was found that the chance of developing influenza A(H3N2) increases in persons carrying the allele *T* 2,18 [CI95 %: 1,33-3,58]) ($p=0,002$), heterozygous *C/T* variant (2,88 [CI95 %: 1,56-5,32]) ($p=0,002$) of the IL-10 gene promoter (*C819T*) and allele *A* (4,23 [CI95 %: 2,50-7,14]) ($p=0,002$), heterozygous *G/A* (5,60 [CI95 %: 2,84-11,04]) ($p=0,001$) of the IL-10 gene promoter (*G1082A*). Among influenza A(H3N2) patients, the *C/C* and *G/G* homozygous carriers had the lowest concentration of IL-10, while the highest concentration was found in the carriers of the *T/T* and *A/A* variants. Carriers of the *C/C* and *G/G* genotype of the IL-10 gene promoter (*C819T*, *G1082A*) have the highest ability for lymphocytic-platelet adhesion in influenza A(H3N2).

Keywords: influenza, gene polymorphism of interleukin 10 (*C819T*, *G1082A*), IL-10, lymphocyte-platelet adhesion.

Введение.

Вирус гриппа А, обладая способностью к изменению своей поверхностной структуры посредством изменчивости поверхностных белков гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N), способен вызывать эпидемии и пандемии [1].

По мнению ученых, фактором, способствующим более широкому распространению гриппа А(Н3N2), являются его более частые, по сравнению с гриппом А(Н1N1), антигенные мутации [2], которые приводят к недостаточно быстрой адаптации иммунной системы к изменчивому вирусу и нарушению выработки дифференцированного иммунного ответа. Следствием этого являются повсеместное распространение, высокая восприимчивость, короткие интервалы между эпидемиями и вовлечение всех групп населения, в т. ч. детей, подростков и пожилых людей [3, 4].

Проведенные к настоящему времени научные работы показали регулируемую роль цитокинов и хемокинов в иммунном ответе при различных патологических процессах [5]. Так, показана важная роль интерлейкина 10 (ИЛ-10, IL-10) в патогенезе ОРВИ в качестве ингибитора гиперактивации иммунокомпетентных клеток, часто приводящей к повышенной выработке провоспалительных цитокинов [5].

Инфекция гриппа А, как известно, индуцирует сильный провоспалительный цитокиновый ответ как в респираторных, так и в экстрареспираторных тканях [6]. При гриппе сообщалось о нарушении регуляции продукции фактора некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкина (IL)-1 β , IL-6 и IL-17A, которые способствуют провоспалительному ответу, и IL-10, противовоспалительного цитокина [7].

IL-10 – мощный противовоспалительный фактором межклеточных взаимодействий [8-10], в том числе и основных участников адаптивного клеточного и гуморального иммунитета – лимфоцитов и тромбоцитов (лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия) [11]. Интерлейкин-10 даже в минимальных концентрациях способствует эффективной регуляции клеточного гомеостаза посредством активации/торможения эффекторных клеточных функций [8-11].

При этом генетические дефекты в генах противовоспалительных цитокинов могут способствовать различной продукции кодируемых молекул, что обуславливает индивидуальные особенности течения инфекционного процесса у носителей полиморфных мутаций [12].

Цель исследования: изучение частоты полиморфных вариантов промоторных регионов гена IL-10 (C819T, G1082A), а также их влияния на содержание интерлейкина 10 и показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в крови практически здоровых доноров и пациентов с гриппом А(Н3N2).

Материалы и методы.

В исследование методом сплошной выборки были включены больные с диагнозом «Грипп А(Н3N2), средней степени тяжести» (89 человек, медиана возраста – 52,5 [36,5; 71,0] лет) эпидемических сезонов 2016 – 2017 гг. и 2017 – 2018 гг. Диагноз гриппа А(Н3N2) выставлен на основании эпидемиологического анамнеза, клиничко-анамнестических и лабораторных данных (мазок из носо- и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)). Критерии включения: давность заболевания не более 5 суток, наличие 1 или нескольких симптомов катарального воспаления дыхательных путей, наличие 1 или нескольких симптомов интоксикации, повышение t° тела $\geq 37,4^{\circ}\text{C}$.

Клинически и анамнестически у всех обследованных лиц были исключены любые иные инфекционные заболевания, обострение хронических воспалительных процессов, выраженная аутоиммунная патология, наличие тяжелой сопутствующей патологии, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания, наследственные и психические болезни, у женщин – беременность и ранний послеродовой период.

Контрольную группу составили 96 практически здоровых доноров с аналогичными исследуемой группой характеристиками по полу и возрасту, не имеющие хронических инфекционных заболеваний, аллергических и аутоиммунных реакций, острых вирусных и бактериальных инфекций.

Для переноса данных с исследуемой выборочной совокупности на генеральную, которой являются представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края (930017 человек по данным Федеральной службы государственной статистики), при уровне надежности 80 % и доверительной погрешности 5 % минимальный размер необходимой выборки составляет 164 человека (в исследование включено 185 человек). В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) (1964, 2013 – поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Определение SNP-генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена *IL-10* (*C819T*, *G1082A*) проводили в термоциклере (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск) с электрофоретической детекцией продуктов в 3 % агарозном геле. Определение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) проводили по методу Ю.А. Витковского и др. (1999). Измерение уровня интерлейкина 10 проводили методом твердофазного ИФА с использованием набора реагентов ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Статистическая обработка осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 10.0 с определением статистической значимости различий при $p < 0,05$. При нормальном распределении признака использовали параметрические методы статистики. Результаты представлены как медиана (Me) с интерквартильным интервалом (25 и 75 перцентили). Для сравнения частот аллелей и генотипов по качественному бинарному признаку применяли критерий χ^2 . Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношения шансов (OR) с расчетом для него 95 % доверительного интервала (CI).

Результаты и обсуждение.

В ходе молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые мутации промоторных регионов *C819T*, *G1082A* гена *IL-10* в гомо- и гетерозиготном состоянии с частотным подчинением равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Распределение частот аллелей и генотипов тестируемых групп значительно отличалось между собой (табл. 1).

В группе пациентов в 1,2 раза реже выявлялась аллель *C* гена *IL-10* (*C819T*) с частотой 0,697, и в 1,8 раза чаще аллель *T* – с частотой 0,303, чем в группе здоровых лиц ($\chi^2=9,68$; $p=0,002$) (табл. 1).

Распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: *C/C* – 69,8 %, *C/T* – 27,1 %, *T/T* – 3,1 % ($\chi^2=12,85$; $p=0,002$). Среди пациентов с гриппом А(Н3N2) преобладал гетерозиготный генотип *C/T* (51,7 %), и реже всего обнаруживался гомозиготный вариант *T/T* – 4,5 % ($\chi^2=12,85$; $p=0,002$) (табл. 1).

Носительство SNP *IL-10* (*G1082A*) у больных гриппом А(Н3N2) и здоровых лиц оказалось различным. В группе больных превалировала мажорная аллель *G* с частотой 0,624, а минорная аллель *A* – с частотой 0,376, что в 3 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=31,48$; $p=0,002$) (табл. 1).

Таблица 1 – Встречаемость SNP *IL-10* у здоровых лиц и больных гриппом А(Н3N2)

Группа	Аллель	Частота аллели, P	χ^2 ; p	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 ; p
C819T						
Больные гриппом A(H3N2) (n=89)	C	0,697	9,68 p=0,002	CC	43,8	12,85 p=0,002
	T	0,303		CT	51,7	
				TT	4,5	
Контрольная группа (n=96)	C	0,833		CC	69,8	
	T	0,167		CT	27,1	
				TT	3,1	
G1082A						
Больные гриппом A(H3N2) (n=89)	G	0,624	31,48 p=0,002	GG	36,0	35,54 p=0,001
	A	0,376		GA	52,8	
				AA	11,2	
Контрольная группа (n=96)	G	0,875		GG	79,2	
	A	0,125		GA	16,7	
				AA	4,2	

Выявлено, что у пациентов гомозиготные варианты *G/G* встречались в 36,0 % случаев, гомозиготные варианты *A/A* – в 11,2 %, преобладающими были гетерозиготы *G/A* – 52,8 % ($\chi^2=35,54$; $p=0,001$). В контрольной группе выявлялись все возможные генотипы, подчиняемые закону Харди-Вайнберга (табл. 1).

Исходя из полученных данных, вероятность развития заболевания для лиц-носителей аллели *C* гена *IL-10* (*C819T*) составляет 0,46 [CI95 %: 0,28-0,75], для обладателей аллели *T* – 2,18 [CI95 %: 1,33-3,58]. Шанс развития гриппа А(Н3N2) у носителей генотипа *IL-10* (*819CC*) равен 0,34 [CI95 %: 0,18-0,62], у обладателей генотипа *IL-10* (*819CT*) – 2,88 [CI95 %: 1,56-5,32] (табл. 1).

В участке SNP *IL-10* (*G1082A*) шанс развития заболевания у носителей генотипа *1082GG* равен 0,15 [CI95 %: 0,08-0,28], для носителей генотипов *1082GA* – 5,60 [CI95 %: 2,84-11,04]; для резидентов, несущих аллель *G* – 0,24 [CI95 %: 0,14-0,40], с аллелью *A* – 4,23 [CI95 %: 2,50-7,14] (табл. 1).

При изучении контактных взаимодействий клеток было установлено, что у больных гриппом А(Н3N2) повышается интенсивность розеткообразования между тромбоцитами и лимфоцитами. Так, у пациентов-носителей варианта *C/C* гена *IL-10* (*C819T*) выявлялось 28,7 % ([25,8;32,1], $p_1<0,001$) коагрегатов, варианта *C/T* – 24,1 % ([22,1;27,2], $p_1<0,001$), варианта *T/T* – 20,8 % ([16,8;23,4], $p_1<0,001$) (табл. 2).

Примерно такое же количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов обнаруживалось у обладателей варианта *G/G* гена *IL-10* (*G1082A*) – 28,3 % ([25,4;31,6], $p_1<0,001$), варианта *G/A* – 24,3 % ([21,7;26,9], $p_1<0,001$), варианта *A/A* – 21,1 % ([16,4;23,7], $p_1<0,001$), тогда как в норме этот показатель составлял 14-16 % (табл. 3).

На 5 – 6 сутки различий в содержании исследуемых показателей не выявлено: относительный показатель ЛТА среди пациентов составил 17,3 % [14,6;19,8], абсолютный – $0,38 \cdot 10^9/\text{л}$ [0,29;0,42], что достоверно не отличалось от аналогичных параметров среди здоровых ($p>0,05$).

Таблица 2 – Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных гриппом А(Н3N2) в зависимости от генотипа полиморфизма промотора гена *IL-10* (*C819T*) (Me, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Наблюдаемые группы	Абсолютное содержание лимфоцитов, *10 ⁹ /л	Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия		
		Показатель ЛТА		Степень ЛТА
		Относит., %	Абсол., *10 ⁹ /л	
Генотип C/C				
Контрольная группа (n=67)	1,98 [1,76;2,31]	14,9 [13,8;15,6]	0,28 [0,23;0,35]	3,5 [2,7;3,9]
Больные гриппом (n=39)	3,6 [3,10;3,91] p ₁ <0,01	28,7 [25,8;32,1] p ₁ <0,001	0,93 [0,82;1,17] p ₁ <0,001	4,3 [3,6;4,8] p ₁ <0,05
Генотип C/T				
Контрольная группа (n=26)	1,87 [1,63;2,29]	14,7 [13,2;15,3]	0,24 [0,19;0,31]	3,3 [2,4;3,6]
Больные гриппом (n=46)	3,2 [2,85;3,67] p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	24,1 [22,1;27,2] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	0,79 [0,61;0,97] p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	3,9 [3,3;4,8] p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Генотип T/T				
Контрольная группа (n=4)	1,66 [1,52;1,91]	14,1 [12,5;14,9]	0,20 [0,15;0,27]	3,1 [2,2;3,4]

Больные гриппом (n=3)	2,7 [2,44;3,61] $p_1<0,01$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$	20,8 [16,8;23,4] $p_1<0,001$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$	0,64 [0,53;0,74] $p_1<0,001$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$	3,7 [3,2;4,2] $p_1<0,05$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
--------------------------	--	--	--	--

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий с контролем; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготными вариантами C/C; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению с гетерозиготными вариантами C/T.

Таблица 3 – Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных гриппом А(Н3N2) в зависимости от генотипа полиморфизма промотора гена *IL-10* (G1082A) (Me, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Наблюдаемые груп- пы	Абсолютное содержание лимфоцитов, *10 ⁹ /л	Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия		
		Показатель ЛТА		Степень ЛТА
		Относит., %	Абсол., *10 ⁹ /л	
Генотип G/G				
Контрольная группа (n=76)	1,93 [1,73;2,26]	14,8 [13,9;15,3]	0,26 [0,21;0,35]	3,4 [2,6;3,7]
Больные гриппом (n=32)	3,5 [3,08;3,84] p ₁ <0,01	28,3 [25,4;31,6] p ₁ <0,001	0,92 [0,81;1,13] p ₁ <0,001	4,2 [3,5;4,7] p ₁ <0,05
Генотип G/A				
Контрольная группа (n=16)	1,84 [1,57;2,14]	14,5 [13,3;15,1]	0,23 [0,18;0,32]	3,2 [2,3;3,5]
Больные гриппом (n=47)	3,3 [2,79;3,58] p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	24,3 [21,7;26,9] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	0,78 [0,63;0,95] p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	3,9 [3,3;4,8] p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Генотип A/A				
Контрольная группа (n=4)	1,62 [1,53;1,88]	13,9 [12,2;14,6]	0,21 [0,16;0,25]	3,0 [2,4;3,3]
Больные гриппом (n=10)	2,8 [2,51;3,46] p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	21,1 [16,4;23,7] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	0,62 [0,51;0,73] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	3,6 [3,1;3,9] p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий с контролем; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготными вариантами G/G; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению с гетерозиготными вариантами G/A.

Таблица 4 – Содержание IL-10 в крови больных гриппом А(Н3N2) в зависимости от генотипа полиморфизма промотора гена *IL-10* (C819T), пкг/мл (Me, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Генотип	Здоровые лица	Больные гриппом	p
C/C	0,7 [0,3;1,0]	10,8 [6,5;13,9]	$p_1<0,001$
C/T	0,8 [0,5;1,2]	14,7 [10,2;19,2]	$p_1<0,001$ $p_2>0,05$
T/T	1,1 [0,6;1,3]	18,4 [15,1;22,8]	$p_1<0,001$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий с контролем; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготами C/C; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению с гетерозиготами C/T.

Таблица 5 – Содержание IL-10 в крови больных гриппом A(H3N2) в зависимости от генотипа полиморфизма промотора гена *IL-10* (*G1082A*), пкг/мл (Me, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Генотип	Здоровые лица	Больные гриппом	p
<i>G/G</i>	0,7 [0,3;1,0]	11,2 [6,8;13,5]	$p_1 < 0,001$
<i>G/A</i>	0,8 [0,5;1,2]	14,9 [10,7;18,8]	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
<i>A/A</i>	1,1 [0,6;1,3]	19,1 [14,8;22,3]	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий с контролем; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготами *G/G*; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению с гетерозиготами *G/A*.

При сопоставлении концентрации IL-10 в крови пациентов с гриппом A(H3N2) в зависимости от полиморфных вариантов гена *IL-10* было отмечено ее увеличение независимо от генотипа по сравнению с группой здоровых лиц при отсутствии иммунной стимуляции ($p_1 < 0,001$) (табл. 4, 5).

Так, у лиц-носителей гомозигот *C/C* гена *IL-10* (*C819T*) и гомозигот *G/G* гена *IL-10* (*G1082A*) определялась минимальная концентрация кодируемого цитокина – 10,8 пкг/мл [6,5;13,9] и 11,2 пкг/мл [6,8;13,5] соответственно (табл. 4). При этом максимальная концентрация выявлялась у обладателей вариантов *T/T* гена *IL-10* (*C819T*) и *A/A* гена *IL-10* (*G1082A*) по сравнению с контрольной группой ($p_1 < 0,001$) (табл. 5).

Таким образом, у лиц-носителей гомозигот *C/C* гена *IL-10* (*C819T*) и гомозигот *G/G* гена *IL-10* (*G1082A*) определялись минимальная концентрация кодируемого цитокина IL-10 и наибольшие параметры лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования.

Как же объяснить полученные результаты?

Интерлейкин-10 как модулятор противовоспалительного иммунного ответа играет существенную роль в поддержании баланса про- и противовоспалительных факторов, влияя на развитие, течение и исход многих заболеваний [5].

Так, например, Alagarasu K. et al. установили, что SNP *IL-10* *rs1800896-rs1800872* ассоциированы с тяжелым заболеванием у субъектов Западной Индии, инфицированных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 [13].

Choudhary M.L. et al. также подтвердили, что генотип *IL-10* *rs1800896* *C/A* был в значительной степени связан со смертельным исходом при инфекциях гриппа A/H1N1pdm09 в индийской популяции [14].

В работе Rogo L.D. et al. показано, что полиморфизмы генов, участвующих в воспалительном и противовоспалительном процессах, влияют на исход заболевания, а именно генотипы *G/G* и *G/T* *IL-10* (*rs1800872*) были связаны с повышенным риском заражения вирусом гриппа A/H3N2 в иранской популяции [15].

С другой стороны, сила влияния факторов на патогены в процессе эволюции при выборе аллелей гена *IL-10* позволила сформировать разные структуры гаплотипических блоков, которые в значительной степени влияют на уровень продукции этого цитокина [5].

Так, Витковским Ю.А. и соавт. установлено, что противовоспалительные цитокины существенно ингибируют лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию: IL-10 угнетает деятельность Th1, являющихся продуцентами IL-2, следовательно, увеличение в крови IL-4 и IL-10 будет сопровождаться уменьшением ЛТА, что, в свою очередь, приведет к прекращению миграции клеток, осуществляющих иммунный ответ [11].

В настоящем исследовании такое изменение параметров лимфоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия объясняются уровнем цитокинов у обладателей различных SNP: способность лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования оказалась максимальной у носителей варианта генотипа *C/C* гена *IL-10 (C819T)* и *G/G* гена *IL-10 (G1082A)* на фоне минимальной концентрации IL-10 при этих вариантах генотипов.

Заключение.

Таким образом, носительство аллели *T*, гетерозиготного варианта *C/T* гена *IL-10 (C819T)*, аллели *A*, гетерозиготного варианта *G/A* гена *IL-10 (G1082A)* увеличивают вероятность развития гриппа А(Н3N2). Содержание IL-10 и показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования при гриппе А(Н3N2) также зависят от носительства SNP промоторных регионов *C819T* и *G1082A* гена *IL-10*.

Литература

1. Викулов Г.Х. Новые и возвращающиеся респираторные вирусные инфекции: алгоритмы диагностики и терапии // ПМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 2 (8(1)). – С. 5-11.
2. Yang H, Carney PJ, Chang JC, Villanueva JM, Stevens J. Structure and receptor binding preferences of recombinant hemagglutinins from avian and human H6 and H10 influenza A virus subtypes. J Virol. 2015;89(8):4612-23. DOI: 10.1128/JVI.03456-14.
3. Хасанова Р.Р. Заболеваемость и смертность населения России от гриппа в 2008-2019 гг. // Экономическое развитие России. – 2020. – № 4. – С. 88–92. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaemost-i-smernost-naseleniya-rossii-ot-grippa-v-2008-2019-gg> (дата обращения: 20.11.2022).
4. Емельянов А.С., Чупрова Г.А., Емельянова А.Н. и др. Генетический полиморфизм Toll-подобного рецептора-3 у больных гриппом А(Н3N2) и гриппом В // Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – № 1. – С. 17-21. DOI: 10.52485/19986173-2021-1-17
5. Гончарова И.А., Брагина Е.Ю., Жалсанова И.Ж., и др. Эффект полиморфизма генов *IL10* (rs1800872) и *CXCL10* (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – № 5 (4). С. 32-43. DOI:10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3
6. Short K.R. [et al.] Proinflammatory Cytokine Responses in Extra-Respiratory Tissues During Severe Influenza. J Infect Dis. 2017;216(7):829-833. DOI: 10.1093/infdis/jix281.
7. Thomas M. [et al.] Proinflammatory chemokines are major mediators of exuberant immune response associated with Influenza A (H1N1) pdm09 virus infection. J Med Virol. 2017;89(8):1373-1381. DOI: 10.1002/jmv.24781.
8. Wei H. [et al.] Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure. Adv Exp Med Biol. 2019;1172:79-96. DOI: 10.1007/978-981-13-9367-9_4.
9. Kumar R., Ng S., Engwerda C. The Role of IL-10 in Malaria: A Double Edged Sword. Front Immunol. 2019;10:229. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00229.
10. Wang X. [et al.] Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2019;11(2):a028548. DOI: 10.1101/cshperspect.a028548.
11. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Медицинская иммунология. – 2006. – № 8 (5-6). – С. 745-753.
12. Криволицкая Т.А., Емельянова А.Н., Емельянов А.С. и др. Роль некоторых генетических полиморфизмов IL-10 в развитии ветряной оспы у военнослужащих // Молекулярная медицина. – 2022. – № 20 (1). – С. 60-64. DOI: 10.29296/24999490-2022-01-10
13. Alagarasu K. [et al.] *TNFA* and *IL10* Polymorphisms and IL-6 and IL-10 Levels Influence Disease Severity in Influenza A(H1N1)pdm09 Virus Infected Patients. Genes (Basel). 2021;12(12):1914. DOI: 10.3390/genes12121914.

14. Choudhary M.L. [et al.] Association of Single Nucleotide Polymorphisms in *TNFA* and *IL10* Genes with Disease Severity in Influenza A/H1N1pdm09 Virus Infections: A Study from Western India. *Viral Immunol.* 2018;31(10):683-688. DOI: 10.1089/vim.2018.0120.
15. Rogo L.D. [et al.] Seasonal influenza A/H3N2 virus infection and IL-1B, IL-10, IL-17, and IL-28 polymorphisms in Iranian population. *J Med Virol.* 2016;88(12):2078-2084. DOI: 10.1002/jmv.24572.

References

1. Vikulov G.H. New and reemerging respiratory viral infections: diagnostic and therapeutic algorithms. *RMJ. Medical Review.* 2018;8(1):5-11. (In Russian).
2. Yang H. [et al.] Structure and receptor binding preferences of recombinant hemagglutinins from avian and human H6 and H10 influenza A virus subtypes. *J Virol.* 2015;89(8):4612-23. DOI: 10.1128/JVI.03456-14.
3. Khasanova R.R. Morbidity and mortality of the population of Russia from influenza in 2008-2019. Economic development of Russia. 2020;4:88-92. (In Russian).
4. Emelyanov A.S., Chuprova G.A., Emelyanova A.N. [et al.] TOLL-like receptor-3 genetic polymorphism in patients with influenza A(H3N2) and influenza B. *Zabaikal'skiy Meditsinskiy Vestnik.* 2021;1:17-21 (In Russ., English abstract). DOI: 10.52485/19986173-2021-1-17.
5. Goncharova I.A., Bragina E.Yu., Zhalsanova I.Z., et al. Effect of IL10 (rs1800872) and CXCL10 (rs4386624, rs4256246) genes polymorphism in the development of viral and bacterial infectious diseases. *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(4):32-43. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3.
6. Short K.R. [et al.] Proinflammatory Cytokine Responses in Extra-Respiratory Tissues During Severe Influenza. *J Infect Dis.* 2017;216(7):829-833. DOI: 10.1093/infdis/jix281.
7. Thomas M. [et al.] Proinflammatory chemokines are major mediators of exuberant immune response associated with Influenza A (H1N1) pdm09 virus infection. *J Med Virol.* 2017;89(8):1373-1381. DOI: 10.1002/jmv.24781.
8. Wei H. [et al.] Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1172:79-96. DOI: 10.1007/978-981-13-9367-9_4.
9. Kumar R., Ng S., Engwerda C. The Role of IL-10 in Malaria: A Double Edged Sword. *Front Immunol.* 2019;10:229. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00229.
10. Wang X. [et al.] Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2019;11(2):a028548. DOI: 10.1101/cshperspect.a028548.
11. Vitkovsky Yu.A., Kuznick B.I., Solpov A.V. Pathogenetic significance of lymphocyte-to-platelet adherence. *Medical Immunology (Russia).* 2006. 8(5-6). 745-753. in Russian. DOI: 10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753.
12. Krivolutskaia T.A., Emelyanova A.N., Emelyanov A.S., [et al.] The role of some genetic polymorphisms of IL-10 IN the development of varicella in military personnel. *Molekulyarnaya meditsina.* 2022; 20 (1):60-64 (in Russian). DOI: 10.29296/24999490-2022-01-10
13. Alagarasu K. [et al.] TNFA and IL10 Polymorphisms and IL-6 and IL-10 Levels Influence Disease Severity in Influenza A(H1N1)pdm09 Virus Infected Patients. *Genes (Basel).* 2021;12(12):1914. DOI: 10.3390/genes12121914.
14. Choudhary M.L. [et al.] Association of Single Nucleotide Polymorphisms in TNFA and IL10 Genes with Disease Severity in Influenza A/H1N1pdm09 Virus Infections: A Study from Western India. *Viral Immunol.* 2018;31(10):683-688. DOI: 10.1089/vim.2018.0120.
15. Rogo L.D. [et al.] Seasonal influenza A/H3N2 virus infection and IL-1B, IL-10, IL-17, and IL-28 polymorphisms in Iranian population. *J Med Virol.* 2016;88(12):2078-2084. DOI: 10.1002/jmv.24572.

*Н.А. Илларионова, С.Н. Петрова, А.М. Пальшина,
Т.В. Барашкова, Н.Н. Грязнухина*

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Аннотация. Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в РФ составляет 7 %, а клинически выраженной – 4,5 %. Особую группу риска в условиях пандемии COVID-19 составляют пациенты с кардиоваскулярной патологией, так как существует риск утяжеления течения новой коронавирусной инфекции (НКВИ) под ее влиянием. Не отрицается высокая вероятность дестабилизации и поздней диагностики компенсированной ХСН на фоне НКВИ, а также тяжелого течения и неблагоприятного прогноза COVID-19.

Целью данного исследования является определение особенности влияния ХСН на тяжесть течения НКВИ. Материалом данного исследования явились истории болезни 814 пациентов, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиниче-

ИЛЛАРИОНОВА Надежда Александровна – ординатор медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. Адрес: г. Якутск, ул.Лермонтова, д.102, кв.80. Контактная информация: nadya.illarionova.98@bk.ru, тел.: 89241716977.

ILLARIONOVA Nadezhda Aleksandrovna – resident, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: Yakutsk, ul. Lermontova, 102-80. Contacts: nadya.illarionova.98@bk.ru, phone: +79241716977.

ПЕТРОВА Сандаара Николаевна – ординатор медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. Адрес: г. Якутск. Контактная информация petrovasn98@mail.ru, тел.: 89142621192.

PETROVA Sandaara Nikolaevna – resident, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: Russian Federation, Yakutsk. Contacts: petrovasn98@mail.ru, phone: +79142621192.

ПАЛЬШИНА Аида Михайловна – к.м.н., зав. кафедрой, медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова. Адрес: Российская Федерация, г. Якутск, ул. Ойунского, 27, Медицинский институт. Контактная информация: aidapal18@gmail.com, тел.: 89142265939.

PALSHINA Aida Mikhailovna – Candidate of Medical Sciences, Head of department, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: Russian Federation, Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27. Contacts: aidapal18@gmail.com, phone: +79142265939.

БАРАШКОВА Татьяна Викторовна – заведующая терапевтическим отделением Якутской республиканской клинической больницы. Адрес: Российская Федерация, г. Якутск, ул.Стадухина, 81, корпус 2, E-mail: roge75@mail.ru, к.т.: 89841145075.

BARASHKOVA Tatiana Viktorovna – Head of the Therapeutic Department, Yakutsk Republic's Clinical Hospital. Address: Russian Federation, Yakutsk, ul. Stadukhina, 81, building 2. E-mail: roge75@mail.ru, phone: +79841145075.

ГРЯЗНУХИНА Наталья Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Адрес: 677000, г. Якутск, ул. Ойунского, 27, Медицинский институт, E-mail: n_gryaznuchina@mail.ru, к.т.: 8(929)648-81-67.

GRYAZNUKHINA Natalia Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Occupational Pathology, Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000, Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27. E-mail: n_gryaznuchina@mail.ru, phone: +7(929)648-81-67.

ская больница» (ЯРКБ) в связи с НКВИ, осложненной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией, с мая по декабрь 2020 года. Методом исследования является ретроспективный анализ полученных данных. В ходе исследования получены следующие результаты: частота исходной ХСН среди пациентов, госпитализированных с НКВИ, осложненной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией, составила 9,7 %, что выше среднего показателя по РФ (7 %). Выявлена прямая положительная связь между уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) и степенью поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ), коэффициент корреляции (r) = 0,77, что подтверждает влияние ХСН на тяжелое течение COVID-19.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, новая коронавирусная инфекция, корреляционная зависимость, мозговой натрийуретический пептид.

N.A. Illarionova, S.N. Petrova, A.M. Palshina,

T.V. Barashkova, N.N. Gryaznukhina

THE CONTRIBUTION OF CHRONIC HEART FAILURE IN PREDICTING THE SEVERITY OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Abstract. The prevalence of chronic heart failure (CHF) in the Russian Federation is 7 %, and clinically pronounced are 4.5 %. A special risk group in the conditions of the COVID-19 pandemic are patients with cardiovascular pathology, since there is a risk of aggravation of the course of a new coronavirus infection (NCVI) under its influence. Given this fact, there is a high probability of destabilization and late diagnosis of compensated CHF against the background of NCVI, as well as severe course and unfavorable prognosis of COVID-19.

The purpose of this study is to determine the specifics of the effect of CHF on the severity of the course of NCVI. The material of this study was the case histories of 814 patients who were on inpatient treatment in the pulmonology department of the Yakut Republic's Clinical Hospital in connection with NCVI complicated by bilateral polysegmental viral pneumonia from May to December 2020. The research method is a retrospective analysis of the data obtained. The following results were obtained during the study: the frequency of initial CHF among the patients hospitalized with NCVI complicated by bilateral polysegmental, viral pneumonia made 9.7 %, which is higher than the average for the Russian Federation (7 %). A direct positive relationship was found between the level of brain natriuretic peptide (BNP) and the degree of lung damage according to computed tomography (CT), correlation coefficient (r) = 0.77, which confirms the effect of CHF on the severe course of COVID-19.

Keywords: chronic heart failure, new coronavirus infection, correlation dependence, brain natriuretic peptide.

Актуальность.

В условиях сложившейся эпидемиологической ситуации, связанной с COVID-19, в мире возник риск увеличения летальных исходов среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Это связано, прежде всего, с патофизиологическими механизмами поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) вирусом SARS-CoV-2: непосредственное повреждающее воздействие на кардиомиоциты, фибробласты, перициты, в связи с высокой экспрессией на них рецепторов АПФ2, также на эндотелий сосудов, что приводит к его дисфункции, опосредованное влияние на ССС в условиях развития «цитокинового шторма», гиперкоагуляции и тромбозов, выраженной гипоксемии, электролитных нарушений, активации симпатической нервной системы [1,2].

Все эти механизмы могут приводить к остро возникающей кардиоваскулярной патологии либо к декомпенсации хронических заболеваний на фоне COVID-19, ухудшая течение и прогноз исхода НКВИ.

По итогам проведенных американскими учеными (Иисус Альварес-Гарсия и др., 2020 г.) исследований по влиянию предшествующей сердечной недостаточности у пациентов, госпитализированных с COVID-19, отмечается, что из 6439 пациентов, госпитализированных с НКВИ, 422 (6,6 %) пациента имели ХСН, средний возраст составил $63,5 \pm 18$ лет с преобладанием лиц

мужского пола с избыточной массой тела и ожирением, что несомненно являлось одним из ведущих факторов риска развития ХСН, помимо возраста. Также у этих пациентов наблюдались такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД) 2 типа. Тяжесть течения НКВИ соответствовала среднетяжелой и тяжелой степени, поражение легких – от 50 до 100 % без динамики в течение заболевания [3]. Аналогичные исследования проведены польскими учеными (Матеуш Сокольский и др., 2022 г.), был проанализирован анамнез 2184 пациентов, госпитализированных с COVID-19. Выявлено, что наличие ХСН у 255 (12 %) пациентов в возрасте 65 ± 13 лет являлся значимым фактором внутрибольничных осложнений и смертности до 6 месяцев наблюдения за больными [4].

В связи с этим важно знать, как ХСН может повлиять на течение и исход COVID-19 и приводит ли НКВИ к дестабилизации ХСН для разработки алгоритмов ведения данных пациентов, улучшения их прогноза и качества жизни.

Целью исследования является определение особенности влияния ХСН на тяжесть и течение НКВИ. Задачи исследования: изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы в системах Elibrary, PubMed, Google по теме исследования; сбор, анализ и статистическая обработка результатов течения НКВИ у пациентов с ХСН на базе пульмонологического отделения ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница» (ЯРКБ); определение корреляционной зависимости ХСН и тяжести течения COVID-19; анализ фармакотерапии ХСН на догоспитальном этапе.

Материалы и методы исследования.

Материалом данного исследования явились истории болезни 814 пациентов, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУ РС(Я) «ЯРКБ» в связи с НКВИ, осложненной двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонией с поражением легких от КТ 1 до КТ 4, с мая по декабрь 2020 года.

Методом исследования является ретроспективный анализ полученных данных.

Результаты и обсуждение.

Нами было проанализировано 814 историй болезни пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение ЯРКБ по поводу НКВИ, осложненной двухсторонней полисегментарной вирусной пневмонией с поражением легких от КТ 1 до КТ 4, из них 79 (9,7 %) пациентов имели ХСН, что выше среднего показателя по РФ (7 %) [5].

Средний возраст госпитализированных пациентов с ХСН составил 70 ± 21 год, с 45 до 59 лет – 11 человек (13,92 %), с 75 до 90 лет – 21 (26,6 %), старше 90 лет 5 человек (6,32 %), преобладают больные пожилого возраста с 60 до 74 лет – 41 (53,2 %). По гендерному признаку практически равное количество мужчин – 39 (49,5 %) и женщин – 40 (50,5 %), в отличие от аналогичных исследований американских и польских ученых, где преобладающее количество пациентов – мужчины [3, 4].

По национальному признаку преобладают якуты – 52 (65,8 %) человека, русские – 24 (30,4 %), другие национальности – 3 по 1,3 % (1 эвенк, 1 грузин, 1 татарин). Это объясняется национальным составом Республики Саха (Якутия). По данным базы данных Vdex на 1 июня 2022 года 49,9 % населения – якуты, 37,8 % - русские.

У 63 (79,7 %) пациентов имелись предожирение или ожирение, что сопоставимо с литературными данными [8]. Так, у 31 (39,2 %) пациента наблюдалась избыточная масса тела (средний ИМТ=27,8 кг/м²), 16 (20,3 %) пациентов страдали ожирением 1 степени (ИМТ=31,7 кг/м²), 6 (7,6 %) – ожирением 2 степени (ИМТ=36,3 кг/м²) и 10 (12,7 %) – ожирением 3 степени (ИМТ 42,8=кг/м²). Нормальная масса тела наблюдалась лишь у 12 (15,1 %) пациентов. Также 4 пациента (5,1 %) имели недостаточную массу тела (ИМТ=18,6кг/м²).

В ходе исследования выяснилось, что подавляющее количество госпитализированных пациентов имели патологию ССС, которая явилась этиологическим фактором ХСН. Так, у 66 пациентов (83,5 %) обнаружена гипертоническая болезнь (ГБ) III стадии, ишемическая болезнь

сердца (ИБС) – у 46 (58,2 %), постинфарктный кардиоз – у 16 (20,3 %), нарушения ритма сердца (НРС) – у 10 (12,7 %). Сопутствующие заболевания: сахарный диабет (СД) 2 типа имелся у 20 пациентов (25,3 %), диагностированная хроническая болезнь почек (ХБП) – у 9 пациентов (11,4 %), при этом скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в среднем составила 39 мл/мин/1,73м² у женщин, а у мужчин – 52 мл/мин/1,73м², что соответствует ХБП С3 [6].

При этом у 43 пациентов (54,5 %) выявлена следующая коморбидность: сочетание ГБ и СД у 9 человек (11,4 %), ГБ и ИБС – 23 (29,1 %), ГБ и ХБП – 3 (3,8 %), ГБ, ИБС, СД – 7 (8,9 %), СД, ИБС – 1 (1,3 %), что несомненно является отягощающим фактором течения НКВИ [8].

У большинства пациентов – 51 (64,6 %) была диагностирована ХСН ПА стадии, у 24 пациентов (30,4 %) – I стадии, у 4 (5,0 %) – IIБ стадия, что, возможно, повлияло на тяжесть течения НКВИ. Лишь у 5 пациентов (6,3 %) в течении ХСН отмечалось прогрессирование и утяжеление заболевания, у 74 пациентов (93,7 %) отмечалось стабильное течение [6].

Результаты исследования показали, что пациенты с ХСН имеют более высокое систолическое артериальное давление (САД) и низкую сатурацию [1]. Так, в среднем АД у пациентов ЯРКБ при поступлении равнялось 134/80 мм.рт.ст., при выписке цифры снижались до 120/72 мм.рт.ст., также при поступлении отмечалась сниженная сатурация в среднем до 90 %, к моменту выписки сатурация повышалась до 96 %. Такие параметры могут быть связаны как с дестабилизацией ХСН, так и с влиянием НКВИ. Более высокое САД можно объяснить преобладающей возрастной категорией, так как изолированная систолическая артериальная гипертензия наблюдается у пожилых людей.

У пациентов с ХСН и НКВИ отмечаются более высокие уровни маркеров воспаления (СРБ в среднем достигало 69 мг/л, СОЭ до 27 мм/ч, ферритина до 694,5 мкг/л, уровень ИЛ-6 колебался от 559,3 мг/мл до 2740 пг/мл). Уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP), который является маркером функционального состояния сократительного потенциала миокарда, также был увеличен до 2080 пг/мл. К моменту выписки у пациентов наблюдалась гиперкалиемия (до 6,5 ммоль/л), которая является лабораторным маркером ХБП (у 11,4 % пациентов) либо вызвана приемом спиронолактона (29,1 %).

По данным американских ученых, у пациентов отмечено снижение уровня АЛТ, тогда как в нашем исследовании у больных отмечалось повышение АЛТ до 55,7 Е/л к моменту выписки, что, вероятно, связано с гепатотоксичным влиянием лекарственных средств, применяемых в лечении НКВИ (гидроксихлорохин, генно-инженерные биологические препараты) [3]. Гепатотоксичность лекарственных препаратов может объяснить гипопроотеинемию до 60 г/л на момент выписки, повышение уровня гамма-глутаматтранспептидазы (ГГТП) в среднем до 113,8 Ед/л.

Исследования польских ученых показало значительное повышение мочевой кислоты (гиперурикемия) у пациентов с ХСН. В нашем исследовании наблюдалось увеличение уровня мочевой кислоты до 323,1 мкмоль/л, однако следует отметить, что данное исследование проводилось только у 14 (17,7 %) пациентов: у 8 (10,1 %) мужчин, 6 (7,6 %) женщин [4].

Выявленную гипергликемию у пациентов при поступлении (до 8,1 ммоль/л) можно объяснить прямым и опосредованным повреждающим действием SARS-CoV-2 на поджелудочную железу.

НРС наблюдались у 12,7 % пациентов: по данным ЭКГ фибрилляция предсердий (ФП) регистрировалась у 9 (11,4 %) пациентов, из них с нормосистолической формой – 4 (5,1 %), с тахисистолической – 5 (6,3 %), синусовая брадикардия у 2 (2,5 %), синусовая тахикардия у 5 (6,3 %), единичные экстрасистолы из АВ-узла у 1 пациента (1,3 %), ЖЭ – у 3 (3,8 %), НЖЭ – у 4 (5,1 %).

Нарушения проводимости по типу блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) – у 7 (8,9 %) человек, блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) – у 13 (16,5 %) человека, АВ-блокада I степени – у 6 (7,6 %) пациентов. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) выявлена у 14 (17,7 %), гипертрофия правого желудочка (ГПЖ) – у 2 (2,5 %). Также отмечались рубцовые изменения миокарда ЛЖ у 7 (8,9 %) пациентов, нарушение процессов реполяризации у 16 (20,3 %), синдром WPW у 1 пациента (1,3 %).

Выявленные нарушения ритма и проводимости сердца могут быть связаны с непосредственным влиянием SARS-CoV-2 на миокард, также с электролитными нарушениями, с дестабилизацией хронической патологии сердца. Наблюдавшаяся фибрилляция предсердий у 11,4 % пациентов может быть объяснена ремоделированием миокарда левого предсердия на фоне длительно существующей ГБ, которая привела к гипертрофии и дилатации ЛП. БПНПГ у 16,5 % пациентов, вероятно, связана с НКВИ, так как у данной категории пациентов имеется двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой степени с поражением легких КТ 3-4, которая привела к развитию легочной гипертензии (у 15 пациентов – 19 %) и перегрузке правых отделов сердца. Дилатацию левых отделов сердца и восходящего отдела аорты по данным ТТ-Эхо-КГ можно связать с длительно существующей ГБ и повышением постнагрузки, а дилатация правых отделов сердца и легочного ствола, вероятно, объясняется наличием хронической патологии дыхательной системы (в том числе, ХОБЛ), так как легочная гипертензия, развившаяся на фоне НКВИ, не могла привести к дилатации полостей в столь короткие сроки. Диффузная гипокинезия миокарда, наблюдавшаяся у 4 пациентов, может быть проявлением вирусного миокардита [1].

Данные ТТ-ЭхоКГ: диастолическая дисфункция ЛЖ по 1 типу наблюдалась у 31 (39,2 %) пациента, дилатация ЛП – у 31 (39,2 %), дилатация ПП – у 11 (13,9 %), дилатация ПЖ – у 8 (10,1 %), дилатация ЛЖ – у 3 (3,8 %) пациентов. Концентрическая гипертрофия миокарда выявлена у 22 (27,8 %) пациентов, асимметричная гипертрофия миокарда – у 5 (6,3 %), диффузная гипокинезия миокарда – у 4 (5,1 %), локальная гипокинезия наблюдалась у 3 (3,8 %) больных. Известно, что меньшие значения фракции выброса (ФВ) миокарда сопряжены с ухудшением прогноза. Сохраненная ФВ (средняя ФВ – 61,5 %) наблюдалась у более половины пациентов – 55 (69,6 %), из них 4 пациента (5,1 %) имели промежуточную ФВ (средняя ФВ – 45 %), у 2 (2,5 %) больных – низкая ФВ (средняя ФВ – 29,5 %). У 18 пациентов (22,8 %) в период стационарного лечения ТТ-ЭхоКГ не проводилась. Следует отметить, что в исследовании ученых из США отмечалось большее количество пациентов с низкой ФВ (30,3 %) [2]. Возможно, это связано с большей распространенностью низкой ФВ среди мужчин в американской популяции, тогда как сохраненная ФВ в РФ регистрируется в большей степени среди женщин [7].

Также отмечена легочная гипертензия (ЛГ) у 15 пациентов (19,0 %), из них ЛГ 1 степени (25-39 мм.рт.ст.) у 11 (13,9 %), 2-й степени (40-59 мм.рт.ст.) у 3 (3,8 %), 3-й степени (более 60 мм.рт.ст.) у 1 пациента (1,3 %), дилатация ЛА выявлена у 6 человек (7,6 %), дилатация восходящей части аорты выявлена у 9 (11,4 %).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) чаще наблюдалось поражение легких КТ 3 степени (35,4 %), у 54 (68,4 %) пациентов динамики в течении заболевания не наблюдалось. У 14 (17,7 %) пациентов из 79 развился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

В ходе исследования выявлено, что у большинства пациентов с ХСН тяжесть течения НКВИ соответствует средне-тяжелой и тяжелой степени, по данным КТ ОГК – поражению легких от 50 до 100 % без динамики в течении заболевания. Аналогичные результаты были получены в исследованиях из США и Польши [3, 4].

У пациентов в ходе проведенного корреляционного анализа зависимости тяжести течения НКВИ от ХСН выявлена прямая положительная связь между уровнем BNP и степенью поражения легких по данным КТ, коэффициент корреляции (r) = 0,77 (рис. 1).

Также выявлена слабая положительная прямая связь между уровнем BNP и ИЛ-6 ($r=0,21$), уровнем СРБ/ИЛ-6 и поражением легких по данным КТ ОГК ($r=0,18/0,29$), дилатацией правых и левых полостей сердца и поражением легких ($r=0,22/0,3$), степенью легочной гипертензии и поражением легких ($r=0,3$).

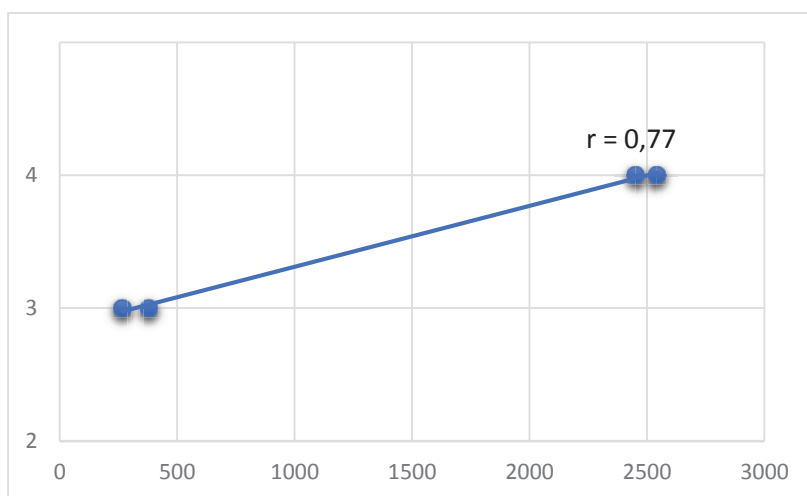


Рис. 1. Линейная корреляционная зависимость поражения легких по данным КТ ОГК от уровня BNP

До заболевания НКВИ 17 пациентам (21,5 %) с ХСН назначены блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин), 12 пациентам (15,2 %) – бета-адреноблокаторы (бисопролол/метопролол), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/ блокаторы рецепторов ангиотензина II (лизиноприл, лозартан, валсартан) получали 15 пациентов (19,0 %), спиронолактон – 2 (2,5 %), кардиомагнил – 6 (7,6 %), тикагрелор – 2 (2,5 %), варфарин – 1 (1,3 %) человек (имел сочетанный порок аортального клапана, порок митрального клапана, ФП, нормосистолический вариант). Таким образом, патогенетическая терапия ХСН, которую пациенты получали до заболевания COVID-19 по Клиническим рекомендациям 2020 г. «Хроническая сердечная недостаточность», была назначена только 36,7 % пациентов [6].

Заключение.

Таким образом, частота исходной ХСН среди пациентов, госпитализированных в Якутскую республиканскую клиническую больницу с НКВИ, осложненной двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией, составила 9,7 %, что выше среднего показателя по РФ (7 %). Более подвержена риску заболевания НКВИ оказалась категория пожилых пациентов с исходной ХСН якутской национальности (65,8 %). Факторами риска являются предожирение и ожирение, которые наблюдались у 79,7 % пациентов. Основными причинами ХСН являются гипертоническая болезнь, наблюдавшаяся у 83,5 %, и ИБС – у 58,2 %, коморбидность имела у 54,5 % пациентов. Выявленные факты подтверждают настороженность врачей амбулаторного звена в отношении таких пациентов. Выявленная прямая положительная корреляционная связь между уровнем BNP и степенью поражения легких по данным КТ ($r = 0,77$) подтверждает риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ХСН. Данные о несоответствии фармакотерапии ХСН на догоспитальном этапе клиническим рекомендациям у более 50 % пациентов и, соответственно, повышении риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний должны быть строго учтены врачами амбулаторно-поликлинического звена.

Литература

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. /COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации // Пульмонология. 2020; 30 (5): 688–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-69 <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/1394/1764>

2. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease/ Tomasoni D, Italia L, Adamo M// Eur J Heart Fail 2020;22:957–966. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf.2052>
3. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19/ Jesus Alvarez-Garcia, Samuel Lee, Arjun Gupta// Journal of the American College of Cardiology, Volume 76, Issue 20, 2020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720372429?via%3Dihub>
4. History of Heart Failure in Patients Hospitalized Due to COVID-19: Relevant Factor of In-Hospital Complications and All-Cause Mortality up to Six Months/ Mateusz Sokolski, Konrad Suchocki, Tomasz Adamik// Journal of Clinical Medicine, 2022. https://www.researchgate.net/publication/357652966_History_of_Heart_Failure_in_Patients_Hospitalized_Due_to_COVID-19_Relevant_Factor_of_In-Hospital_Complications_and_All-Cause_Mortality_up_to_Six_Months
5. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации. Исследование ЭПОХА, Фомин Игорь Владимирович, 2019г. <https://medvedomosti.media/articles/khronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost-v-rossiyskoy-federatsii-issledovanie-epokha/>
6. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность», 2020год. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1
7. Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. /Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика// Кардиология. 2018;58 (S4):55 –64 <https://lib.ossn.ru/jour/article/viewFile/234/235>
8. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-COV-2 (АКТИВ SARS-COV-2)»: Анализ 1000 пациентов/ Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г.// ПКЖ. 2020. № 11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnyy-registr-analiz-dinamiki-komorbidnyh-zabolevaniy-u-patsientov-perenesshih-infitsirovanie-sars-cov-2-aktiv-sars-cov-2>

References

1. Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. Pulmonology. 2020; 30 (5): 688-699. DOI: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/1394/1764>
2. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease/ Tomasoni D, Italia L, Adamo M // Eur J Heart Fail 2020;22:957-966. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf.2052>
3. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19/ Jesus Alvarez-Garcia, Samuel Lee, Arjun Gupta// Journal of the American College of Cardiology, Volume 76, Issue 20, 2020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720372429?via%3Dihub>
4. History of Heart Failure in Patients Hospitalized Due to COVID-19: Relevant Factor of In-Hospital Complications and All-Cause Mortality up to Six Months/ Mateusz Sokolski, Konrad Suchocki, Tomasz Adamik// Journal of Clinical Medicine, 2022. https://www.researchgate.net/publication/357652966_History_of_Heart_Failure_in_Patients_Hospitalized_Due_to_COVID-19_Relevant_Factor_of_In-Hospital_Complications_and_All-Cause_Mortality_up_to_Six_Months
5. Chronic heart failure in the Russian Federation. EPOHA study, Fomin Igor Vladimirovich, 2019. <https://medvedomosti.media/articles/khronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost-v-rossiyskoy-federatsii-issledovanie-epokha/>
6. Clinical Guidelines for Chronic Heart Failure, 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1
7. Gavrushina S.V., Ageev F.T. Heart failure with preserved LV EF: epidemiology, patient “portrait”, clinic, diagnosis. Cardiology. 2018;58(S4):55 -64 <https://lib.ossn.ru/jour/article/viewFile/234/235>
8. International register “Analysis of the dynamics of comorbid devices in patients having sars-cov-2 inflict (active sars-cov-2)»: an analysis of 1,000 patients / Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A.G.// RCJ. 2020. № 11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnyy-registr-analiz-dinamiki-komorbidnyh-zabolevaniy-u-patsientov-perenesshih-infitsirovanie-sars-cov-2-aktiv-sars-cov-2>

Т.Я. Николаева, К.Е. Осипова, А.Ю. Петрова

СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19 В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Аннотация. Синдром Гийена-Барре (СГБ) представляет собой редкое, но тяжелое заболевание периферических нервов и нервных корешков, которое обычно вызывается инфекциями. С начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в научных публикациях представлены многочисленные случаи синдрома Гийена-Барре, которые развились у пациентов в различные сроки после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей развития и течения СГБ, ассоциированного с COVID-19. Обследованы 9 пациентов с установленным диагнозом СГБ, из них 6 человек были инфицированы вирусом SARS-CoV2. Проведено сравнительное изучение особенностей течения и тяжести заболевания в двух группах, основная группа – СГБ, ассоциированная с COVID-19, и контрольная – СГБ без COVID-19. Полученные данные свидетельствуют, что СГБ на фоне новой коронавирусной инфекции чаще развивается у мужчин в возрасте старше 50 лет и протекает тяжелее, чем СГБ без COVID-19. Достоверно чаще у пациентов с COVID-19 встречались аксональные поражения с более длительным и неполным восстановлением двигательных функций, с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, требующей проведения длительной ИВЛ.

Ключевые слова: синдром Гийена-Барре, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, особенности клинического течения.

T.Ya. Nikolaeva, K.E. Osipova, A.Yu. Petrova

GUILLAIN-BARRE SYNDROME, ASSOCIATED WITH COVID-19 IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Abstract. Guillain-Barre syndrome (GBS) is a rare, severe disease of peripheral nerves and nerve roots, which is usually caused by infections. Since the beginning of the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19,

НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна – д.м.н., заведующий кафедрой неврологии и психиатрии медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: Российская Федерация, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58; тел.: +7(914)266-11-14; e-mail: tyanic@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4201-8570>, Researcher ID: AAP-1642-2020, Scopus Author ID: 7103386555.

NIKOLAEVA Tatiana Yakovlevna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000 Russian Federation, Yakutsk, ul. Belinskogo, 58; tel.: +7(914)266-11-14; e-mail: tyanic@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4201-8570>, Researcher ID: AAP-1642-2020, Scopus Author ID: 7103386555.

ОСИПОВА Куннэй Евгеньевна – ординатор кафедры внутренних болезней и общей врачебной практики ФПОВ Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: Российская Федерация, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58; тел.: +7(914)276-45-07; e-mail: kunosip@gmail.com

OSIPOVA Kunnei Evgenievna – resident of the Department of Internal Diseases and General Medical Practice Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000 Russian Federation, Yakutsk, ul. Belinskogo, 58; tel.: +7(914)276-45-07; e-mail: kunosip@gmail.com

ПЕТРОВА Алена Юрьевна – заведующий неврологическим отделением ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи». Адрес: Российская Федерация, 677000, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 83А; тел.: +7(914)270-19-04; e-mail: petrovaay1904@rambler.ru

PETROVA Alyona Yuryevna – Head of the Neurological Department, Sakha Republic (Yakutia) Hospital No. 2 – Center for Emergency Medicine. Address: 677000 Russian Federation, Yakutsk, ul. Petra Alekseeva, 83A; tel.: +7(914)270-19-04; e-mail: petrovaay1904@rambler.ru

numerous cases of Guillain-Barre syndrome have been presented in scientific publications, which developed in patients at various times after suffering the new coronavirus infection. The purpose of this study was to investigate the features of the development and course of GBS associated with COVID-19. Nine patients with an established diagnosis of GBS were examined, with six of them being infected with the SARS-CoV2 virus. A comparative study of the features of the course and severity of the disease was carried out in two groups: the main group – GBS associated with COVID-19; and the control group – GBS without COVID-19. Based on the data obtained, it can be said that GBS against the background of the new coronavirus infection develops more often in men over the age of 50 and proceeds much more severely than GBS unrelated to COVID-19. Axonal lesions with a longer and incomplete recovery of motor functions, with the development of severe respiratory failure requiring prolonged ventilation, were significantly more common in patients with COVID-19.

Keywords: Guillain-Barre syndrome, new coronavirus infection, COVID-19, clinical course features.

Введение.

Синдром Гийена-Барре (СГБ) представляет собой орфанное (редкое), но потенциально смертельное иммуноопосредованное заболевание периферических нервов и нервных корешков, которое обычно вызывается инфекциями [1]. Ежегодная глобальная заболеваемость составляет примерно 1 – 2 случая на 100 000 человек в год [2]. Заболеваемость СГБ в отдельных городах и субъектах РФ соответствует общемировым данным и варьирует от 0,34 до 1,9 на 100 000, в среднем 1,8 на 100 000 населения в год [3,4]. Известно, что заболеваемость СГБ может увеличиваться во время вспышек инфекционных заболеваний [5]. Предлагается считать синдром СГБ неврологическим осложнением новой коронавирусной инфекции (НКВИ), поскольку основной путь заражения вирусом SARS-CoV2 воздушно-капельный, и большая часть пациентов с СГБ описывают респираторную инфекцию перед развитием неврологической симптоматики [6]. В литературе описывается множество случаев развития синдрома Гийена-Барре у больных, недавно перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКВИ) [7 – 10]. Изучение особенностей развития и течения СГБ, ассоциированного с COVID-19, являются целью настоящего исследования.

Материалы и методы.

Исследование было проведено на базе неврологического отделения ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи» (г. Якутск). Проведено изучение всех случаев синдрома Гийена-Барре (n=9) у пациентов, госпитализированных в неврологическое отделение с 01 октября 2020 г. по 30 сентября 2021 года. Диагноз «синдром Гийена-Барре» устанавливался согласно диагностическим критериям ВОЗ (1993 г). Клиническая форма уточнялась электрофизиологическими методами. Всем пациентам проведена электромиография (ЭМГ). Степень тяжести оценивалась по североамериканской шкале инвалидизации (GBS disability score).

Таблица 1 – Североамериканская шкала инвалидизации при СГБ (Hughes R., 2010)

Балл	Характеристика
0	Нет двигательных нарушений
1	Минимальные двигательные нарушения, способен работать
2	Способен пройти 10 м и больше без поддержки и помощи, но бегать не может
3	Способен пройти 10 м и больше с поддержкой
4	Не может ходить, прикован к кровати или инвалидному креслу
5	Требуется проведение ИВЛ
6	Смерть

Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее лабораторное исследование (общеклинические и биохимические анализы крови, общий анализ мочи), анализ крови на

антитела к SARS-CoV2, мазок из зева и носа для выявления антигенов/ДНК вируса SARS-CoV2 методами ПЦР и ИХА, КТ органов грудной клетки. Пациенты были разделены на 2 группы: основная – пациенты, у которых при анализе данных выявилась связь с недавно перенесенной коронавирусной инфекцией ($n=6$); контрольная – пациенты, у которых связь с НКВИ отсутствовала, анализы крови на антитела к SARS-CoV2 и ПЦР и ИХА для выявления антигенов/ДНК вируса SARS-CoV2 были отрицательны ($n=3$).

Статическая обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Excel for Windows, 2019. В рамках описательной статистики рассчитали медиану и межквартильный размах $Me [Q_1; Q_3]$. Для всех качественных данных определяли доли в процентах. Анализ данных межгрупповых различий проводился с использованием линейных непараметрических критериев Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Проведенное исследование выявило высокий титр антител к вирусу SARS-CoV2 в крови пациентов основной группы. В группе контроля причинами развития СГБ были предшествующий гастроэнтерит, прерывание беременности. У одного пациента причину развития СГБ выяснить не удалось.

Возраст пациентов в основной группе варьировал от 54 лет до 64 лет, средний возраст составил $56,2 \pm 3,8$ лет, медиана – 55 лет. В группе контроля возраст колебался от 22 до 66 лет, медиана составила 35 лет. Однако при сопоставлении возраста в двух группах не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,429$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). В основной группе были одни мужчины (100 %), в контрольной группе преобладали женщины – 67 % ($n=2$), мужчины составили 33 % ($n=1$). Распределение по этническому признаку следующее: в основной группе – 4 (67 %) русских, 2 (33 %) саха, в контрольной – 1 (33 %) русский, 2 (67 %) саха. Общая характеристика пациентов представлена в табл.2.

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов с синдромом Гийена-Барре

Показатель	Основная группа ($n=6$; 67 %)	Контрольная группа ($n=3$; 33 %)	p
Возраст, $Me [Q_1; Q_3]$	55 [54; 74]	35 [22;66]	0,429
Мужской пол	6 (100 %)	1 (33 %)	0,017
Этническая принадлежность, русские	4 (67 %)	1 (33 %)	0,16

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При клиническом и электрофизиологическом исследовании у больных в группе исследования чаще встречалась острая моторно-сенсорная аксональная невропатия – 3 пациента (50 %), острая моторная аксональная невропатия – у 1 пациента (16,5 %), демиелинизирующая форма – у 1 пациента (16,5 %), а также 1 случай развития синдрома Миллера-Фишера. В контрольной группе у всех 3 пациентов (100 %) диагностирована острая воспалительная демиелинизирующая форма.

Таблица 3 – Распределение больных по клиническим формам СГБ

Клинические формы	Число случаев	Основная группа (абс.число/ %)	Контрольная группа (абс.число/ %)	p
I. Острый вялый тетрапарез, из них	8	5 (83 %)	3 (100 %)	1,000

А) острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия	4	1 (16.5 %)	3 (100 %)	0,048*
Б) острая моторная аксональная невропатия	1	1 (16.5 %)	0	0,167
В) острая моторно-сенсорная аксональная невропатия	3	3 (50 %)	0	
II. Синдром Миллера-Фишера	1	1 (17 %)	0	1,000

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В группе исследования преобладали аксональные поражения, а в группе контроля – поражение по демиелинизирующему типу ($p=0,048$). Таким образом, можно прийти к выводу, что при развитии СГБ на фоне коронавирусной инфекции чаще развиваются аксональные формы (табл. 3). Однако эти данные не коррелируются с данными, представленными в мировых научных публикациях, где указывалось развитие классической ОВДП. По данным Kuwabara S. et al., в азиатской группе больных аксональные поражения являются основной формой СГБ (30 – 65 %) [11]. Развитие аксональных форм может быть связано как с особенностью региона, так и с наличием предшествующей коронавирусной инфекции.

Частота встречаемости отдельных клинических симптомов заболевания у больных с разными формами СГБ представлена в табл. 4. У всех больных был выявлен тетрапарез, один из главных диагностических критериев постановки СГБ. Из наиболее часто встречающихся симптомов были чувствительные нарушения, арефлексия, бульбарные нарушения и прозопарез. Офтальмоплегия, атаксия, тазовые и дыхательные нарушения встречались только в основной группе. При оценке встречаемости клинических симптомов в двух группах нам не удалось выявить статистически значимых различий ни по одному симптому, что, вероятно, связано с небольшой выборкой пациентов.

Таблица 4 – Неврологические симптомы у пациентов с СГБ основной и контрольной групп

Симптомы	Основная группа (абс.число/ %)	Контрольная группа (абс.число/ %)	p
Офтальмоплегия	1 (11 %)	–	1,000
Прозопарез	3 (33 %)	2 (22 %)	1,000
Бульбарные нарушения	4 (44 %)	1 (11 %)	0,524
Атаксия	3 (33 %)	–	0,464
Тетрапарез	6 (67 %)	3 (33 %)	1,000
Чувствительные нарушения	5 (55 %)	2 (22 %)	0,226
Тазовые нарушения	1 (11 %)	–	1,000
Арефлексия	4 (44 %)	1 (11 %)	0,524
Дыхательные нарушения	2 (22 %)	0	0,500

Рассмотрим результаты компьютерной томографии органов грудной клетки и рентгенографии легких при поступлении. У 2 больных в основной группе наблюдались тяжистые фиброзные изменения в легких, у 2 пациентов были обнаружены признаки двусторонней вирусной пневмонии средней степени тяжести (у одного объем поражения 7 – 12 %, у второго до 20 %), у 1 пациента – гипостатические изменения в легких с фиброзными изменениями, еще у 1 пациента выявлены признаки хронического бронхита. В контрольной группе: фиброзные

изменения были выявлены у 1 пациента, гипостатические изменения у 1 пациента, без патологии – 1 пациент. Системные осложнения развились только в основной группе: тромбоз вен нижних конечностей – 3 случая; дыхательная недостаточность – 2 пациентов, сепсис – у 1 пациента. Вследствие развития дыхательной недостаточности искусственная вентиляция легких проводилась двоим пациентам основной группы, средний срок длительности респираторной поддержки составил 28 и 5 дней.

По тяжести протекания СГБ больные были распределены в соответствии с североамериканской шкалой инвалидизации (GBS disability score) (рис.1).

В основной группе: 5 баллов имели 2 пациента, 4 балла – 2 пациента, 3 балла – 1 пациент, 2 балла – 1 пациента. В группе контроля: 4 балла у 2 пациентов, 3 балла имел 1 пациент. При оценке тяжести синдрома Гийена-Барре в двух группах нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,522$). Летальность в общей группе при СГБ составила 11,1 %. Летальный случай наблюдался только в основной группе: из 6 пациентов 1 умер, в контрольной группе летальных исходов не было. Основными причинами летального исхода явились быстрое прогрессирование синдрома Гийена-Барре, развитие дыхательной недостаточности, присоединение инфекционно-септических осложнений, а также наличие сахарного диабета 2 типа. Летальность при СГБ, по данным литературы, варьирует в разных исследованиях от 3 % до 13 %, выше в группе тех больных, кто нуждался в искусственной вентиляции легких [13].

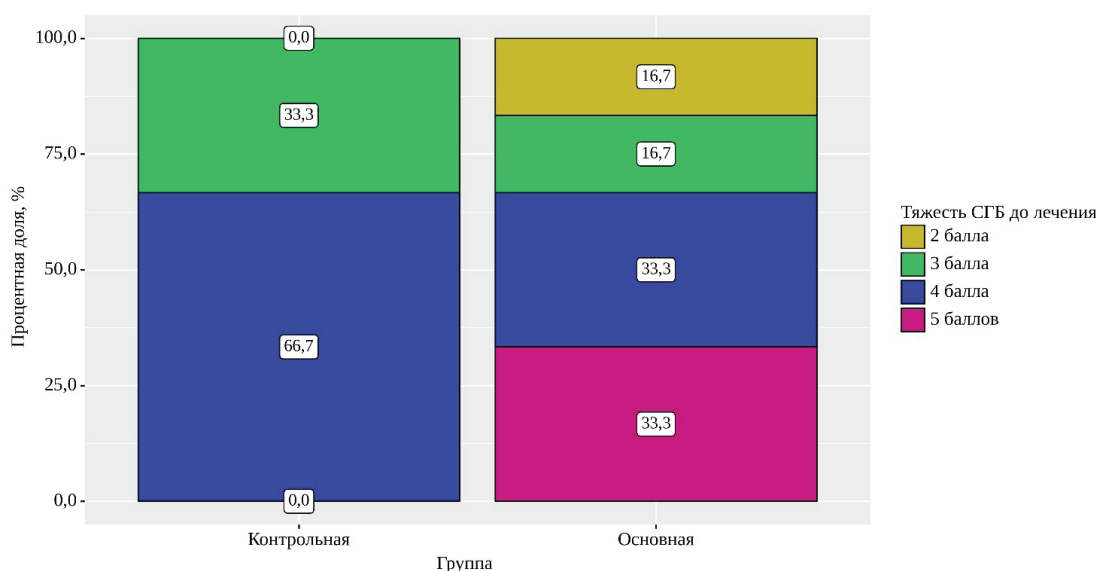


Рис. 1. Распределение пациентов с синдромом Гийена-Барре по североамериканской шкале инвалидизации (GBS disability score)

Медиана пребывания больных в стационаре составила в основной группе – 29 койко-дней (минимальный срок лечения составил 16 дней, максимальный срок госпитализации в 47 дней), в группе контроля медиана составила 14 койко-дней. При оценке срока госпитализации в двух группах были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,024$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) (табл. 5). Таким образом, в основной группе сроки стационарного лечения были значительно больше, чем в группе контроля.

Таблица 5 – Сравнительные сроки госпитализации в основной и в контрольной группах

	Основная группа (n=6; 67 %)	Контрольная группа (n=3; 33 %)	<i>p</i>
Длительность стационарного лечения, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	29 [27 – 29]	14 [14 – 15]	0,024*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Средний срок развития симптомов СГБ после установленной НКВИ составил 41.6 ± 44.03 дней, медиана составила 15 дней, что соответствует данным мировой литературы, по которым средние сроки развития СГБ после НКВИ были 15 дней [8]. Наиболее короткий срок был у пациента с летальным исходом, у которого симптомы СГБ развились через 9 дней после начала заболевания НКВИ. Самый продолжительный срок составил 112 дней после перенесенной острой НКВИ.

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в научных публикациях представлены многочисленные случаи синдрома Гийена-Барре, которые развились у пациентов в различные сроки после перенесенной коронавирусной инфекции [9,11]. Так, в одном ретроспективном многоцентровом исследовании в двух «горячих» точках SARS-CoV2 в Италии был выявлен рост заболеваемости СГБ в марте и апреле 2020 г. (30 пациентов) по сравнению с теми же месяцами в 2019 г. (17 пациентов). СГБ, связанный с COVID-19, был преимущественно демиелинизирующим и более тяжелым, чем СГБ, не связанный с COVID-19 [5].

Таблица 6 – Анализ тяжести синдрома Гийена-Барре в зависимости от тяжести перенесенной НКВИ

Показатель	Категории	Тяжесть НКВИ			<i>p</i>
		Бессимптомная форма	Легкая форма	Средне-тяжелая форма	
Тяжесть СГБ по шкале GBS	2 балла	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0,409
	3 балла	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	
	4 балла	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	
	5 баллов	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	
	6 баллов	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	

По тяжести перенесенной коронавирусной инфекции распределение больных выглядит таким образом: у 1 пациента бессимптомная форма, у 1 пациента COVID-19 протекал в легкой форме, у 4 пациентов в средне-тяжелой форме (табл. 6). При сопоставлении тяжести синдрома Гийена-Барре в зависимости от тяжести перенесенной НКВИ не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,409$). По данным М. М. Селицкого с соавт., степень тяжести перенесенной COVID-19 также не влияла на выраженность неврологической симптоматики у пациентов с СГБ [7].

Заключение.

Полученные данные свидетельствуют, что СГБ на фоне новой коронавирусной инфекции чаще развивается у мужчин в возрасте старше 50 лет и протекает тяжелее, чем СГБ, не связанный с COVID-19. Заболевание во всех изученных случаях развивалось как постинфекционное осложнение. Достоверно чаще у пациентов с COVID-19 встречались аксональные поражения с более длительным и неполным восстановлением двигательных функций, с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, требующей проведения длительной ИВЛ. Тяжесть синдрома Гийена-Барре не зависела от тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Литература

1. Leonhard S.E. et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps // *Nature Reviews Neurology*. – 2019. – Vol. 15(11). – P.671-683.
2. Sejvar, J. J., Baughman, A. L., Wise, M. & Morgan, O. W. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. // *Neuroepidemiology*. – 2011. – Vol. 36. – P.123-133.
3. Пирадов М. А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение: руководство для врачей / М. А. Пирадов, Н. А. Супонева. – М.: МедПРЕСС, 2011. – 208 с.
4. Гришина Д. А., Девликамова Ф.И., Зиновьева О.Е., Куренков А.Л., Никитин С.С., Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена-Барре у взрослых. Федеральные клинические рекомендации. – М., 2020. – 39 с.
5. Filosto M. et al Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Jul;92(7):751-756. doi: 10.1136/jnnp-2020-324837. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33158914; PMCID: PMC7650204.
6. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report // *J. Clin. Neurosci*. – 2020. – Vol. 76. – P. 233-235.
7. Селицкий М. М. и др. Синдром Гийена-Барре, ассоциированный с COVID-19 // *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. – 2021. – № 3(78). – С. 41-47.
8. Chakraborty U. Covid-19 associated Guillain-Barré syndrome: A series of a relatively uncommon neurological complication / U. Chakraborty, A. Hati, A. Chandra // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2021. – Vol.15(6). – 102326.
9. Finsterer J. Guillain-Barre syndrome in 220 patients with COVID-19 / J. Finsterer, F.A. Scorza // *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. – 2021. – Vol.57(1). – P. 55.
10. Gittermann L.M.T. Relation Between COVID-19 and Guillain-Barré Syndrome in Adults: A Systematic Review / L.M.T. Gittermann, S.N.V. Feris, A.v.O. Giacoman // *Neurología*. – 2020. – Vol. 35. – P.646-654.
11. Kajumba M.M. et al. COVID-19-Associated Guillain-Barre Syndrome: Atypical Para-infectious Profile, Symptom Overlap, and Increased Risk of Severe Neurological Complications // *SN Comprehensive Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 2(12). – P.2702-2714.
12. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions / M. Filosto [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2021. – Vol. 92(7). – P.751-756.
13. Van den Berg B. Mortality in Guillain-Barre syndrome / B. van den Berg, C. Bunschoten, P.A. van Doorn, B.C. Jacobs // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80(18). – P.1650-1654.

References

1. Leonhard S.E. et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps // *Nature Reviews Neurology*. – 2019. – Vol. 15(11). – P.671-683.
2. Sejvar, J. J., Baughman, A. L., Wise, M. & Morgan, O. W. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. // *Neuroepidemiology*. – 2011. Vol. 36. – P.123-133.
3. Piradov M. A. Guillain-Barre syndrome: diagnosis and treatment: a guide for doctors / M. A. Piradov, N. A. Suponeva. – M.: MEDpress, 2011. – 208 p.
4. Grishina D. A., Devlikamova F.I., Zinovieva O.E., Kurenkov A.L., Nikitin S.S., Piradov M.A., Suponeva N.A. Guillain-Barré syndrome in adults. Federal Clinical guidelines. – M., 2020. – 39 p.
5. Filosto M. et al Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Jul;92(7):751-756. doi: 10.1136/jnnp-2020-324837. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33158914; PMCID: PMC7650204.
6. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report // *J. Clin. Neurosci*. – 2020. – Vol. 76. – P. 233-235.

7. Selitsky M. M. et al. Guillain–Barre syndrome associated with COVID–19 // Medical business: scientific and practical therapeutic journal. – 2021. – № 3(78). – P. 41-47.
8. Chakraborty U. Covid-19 associated Guillain-Barré syndrome: A series of a relatively uncommon neurological complication / U. Chakraborty, A. Hati, A. Chandra // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2021. – Vol.15(6). – 102326.
9. Finsterer J. Guillain-Barre syndrome in 220 patients with COVID-19 / J. Finsterer, F.A. Scorza // The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. – 2021. – Vol.57(1). – P. 55.
10. Gittermann L.M.T. Relation Between COVID–19 and Guillain–Barré Syndrome in Adults: A Systematic Review / L.M.T. Gittermann, S.N.V. Feris, A.v.O. Giacomani // Neurología. – 2020. – Vol. 35. – P.646–654.
11. COVID-19-Associated Guillain-Barre Syndrome: Atypical Para-infectious Profile, Symptom Overlap, and Increased Risk of Severe Neurological Complications / M.M. Kajumba [et al.] // SN Comprehensive Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 2(12). – P.2702-2714.
12. Guillain–Barré syndrome and COVID–19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions / M. Filosto [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 2021. – Vol. 92(7). – P.751–756.
13. Van den Berg B. Mortality in Guillain-Barre syndrome / B. van den Berg, C. Bunschoten, P.A. van Doorn, B.C. Jacobs // Neurology. – 2013. – Vol. 80(18). – P.1650-1654.

*А.В. Павлова, А.С. Асекритова, Е.С. Кылбанова, С.С. Местникова,
О.В. Татарина, Е.В. Шахтинейдер*

«ОПРЕДЕЛЕННАЯ» НАСЛЕДСТВЕННАЯ СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ В ЯКУТИИ

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в структуре смертности населения большинства стран мира, в том числе и России. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в развитых, так и развивающихся странах, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни. Среди причин сердечно-сосудистой смертности на первом месте стоит ИБС, на втором – цереброваскулярная болезнь, основной причиной возникновения и развития которых является атеросклероз артерий, обусловленный нарушением липидного обмена.

В данной статье рассмотрена роль генетического фактора в формировании семейной гиперхолестеринемии и представлены первые клинические случаи с результатами молекулярно-генетического подтверждения мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов Липидного кабинета ГАУ РС(Я) «РКБ № 3» с диагнозом: «Определенная» семейная гиперхолестеринемия. Несмотря на безусловную необходимость раннего выявления семейной гиперхолестеринемии для первичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо отметить низкую приверженность пациентов к липидснижающей терапии и низкую заинтересованность индексного пациента в проведении

ПАВЛОВА Анна Владимировна – врач-кардиолог Центра предиктивной медицины и биоинформатики ГАУ РС (Я) «Республиканская клиническая больница № 3». Адрес: 677027, г. Якутск, ул. Горького, д. 94. Тел.: +79142709121; E-mail: pavlovaav11@gmail.com

PAVLOVA Anna Vladimirovna – cardiologist, Republic's Clinical Hospital No. 3 – Center for Predictive Medicine and Bioinformatics. Address: 677027, Yakutsk, ul. Gorkogo 94. Tel: +79142709121; E-mail: pavlovaav11@gmail.com

АСЕКРИТОВА Александра Степановна – заведующая Центром предиктивной медицины и биоинформатики ГАУ РС (Я) «Республиканская клиническая больница № 3», канд. мед. наук, доцент кафедры «Внутренние болезни и ОБП (семейная медицина)», медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова. Адрес: 677027, г. Якутск, ул. Горького, д. 94. Тел.: +79247655855; E-mail: aleksaykt@mail.ru

ASEKRITOVA Aleksandra Stepanovna – Head of the Republic's Clinical Hospital No. 3 – Center for Predictive Medicine and Bioinformatics, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases and General Medical Practice (Family Medicine), Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677027, Yakutsk, ul. Gorkogo, 94. Tel: +79247655855; E-mail: aleksaykt@mail.ru

КЫЛБАНОВА Елена Семеновна – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой «Внутренние болезни и общеврачебная практика (семейная медицина)» факультета последипломного обучения врачей, медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова. Адрес: 677016, г. Якутск, ул. Ойунского, 27. Тел. +7 914 224 03 99. E-mail: kyles@list.ru

KYLBANOVA Elena Semenovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief of the Department of Internal Diseases and General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Postgraduate Training of Physicians, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677016 Yakutsk, ul. Oyunsogo, 27. Tel.: +79142240399. E-mail: kyles@list.ru

МЕСТНИКОВА Саргылана Семеновна – врач-кардиолог ГАУ РС (Я) «Республиканская клиническая больница № 3». Адрес: 677027, г. Якутск, ул. Горького, д. 94. Тел.: +79644266991 E-mail: sargysem30@mail.ru

MESTNIKOVA Sargylana Semenovna – cardiologist, Republic's Clinical Hospital No. 3. Address: 677027, Yakutsk, ul. Gorkogo, 94. Tel: +79644266991. E-mail: sargysem30@mail.ru

каскадного скрининга. Сравнение генетических различий в СГХС в якутской популяции между разными этническими группами требуют дальнейшего исследования.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липидограмма, генетическая мутация, статины, каскадный скрининг.

*A.V. Pavlova, A.S. Asekritova, E.S. Kylbanova, S.S. Mestnikova,
O.V. Tatarinova, E.V. Shakhtschneider*

DEFINITE HEDERITARY FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN YAKUTIA

Abstract. Cardiovascular diseases occupy a leading position in the structure of mortality in most countries of the world, including Russia. The World Health Organization predicts further increases in cardiovascular morbidity and mortality in both developed and developing countries due to population aging and lifestyle patterns. Among the causes of cardiovascular mortality, IHD ranks first, followed by cerebrovascular disease, the main cause of the occurrence and development of which is atherosclerosis of the arteries, caused by a violation of lipid metabolism. The article discusses the role of the genetic factor in the formation of familial hypercholesterolemia and presents the first clinical cases with the results of molecular genetic confirmation of the low-density lipoprotein receptor gene mutation in patients of the Lipid Cabinet, Republic's Clinical Hospital No. 3 with a diagnosis of "Definite" familial hypercholesterolemia. Despite the unconditional need for early detection of familial hypercholesterolemia for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, it should be noted that patients have low adherence to lipid-lowering therapy and low interest of the index patient in conducting cascade screening. Comparison of genetic differences in FH in the Yakut population between different ethnic groups requires further research.

Keywords: familial hypercholesterolemia, low-density lipoprotein (LDL), lipid profile, genetic mutation, statins, cascade screening.

ТАТАРИНОВА Ольга Викторовна – доктор мед. наук, главный врач ГАУ РС (Я) «Республиканская клиническая больница № 3», старший научный сотрудник ФГНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677027, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Горького, д. 94. Тел.: +79141053471; E-mail: tov3568@mail.ru

TATARINOVA Olga Viktorovna – Doctor of Medical Sciences, Chief Medical Officer, Republic's Clinical Hospital No. 3, senior researcher, Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems. Address: 677027, Yakutsk, ul. Gorkogo, 94. Tel: +79141053471; E-mail: tov3568@mail.ru

Шахтшнейдер Елена Владимировна – канд. мед. наук, руководитель сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН); заместитель руководителя филиала по научной работе, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр-кт акад. Лаврентьева, д. 10. E-mail: 2117409@mail.ru

SHAKHTSHNEIDER Elena Vladimirovna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Sector for the Study of Monogenic Forms of Common Human Diseases, Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Deputy Head of the Branch for Scientific Work, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Address: 630090, Novosibirsk, prospect Akademika Lavrentieva Avenue, 10. E-mail: 2117409@mail.ru

Введение.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – характеризуется повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и является самой распространенной генетической причиной раннего развития инфаркта миокарда и стенокардии. Это заболевание обусловлено патогенными мутациями, чаще в гене рецептора ЛПНП (LDLR), реже белков APOB и PCSK9. СГХС значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, клиническая манифестация которых происходит в молодом возрасте и приводит к 20-кратному увеличению вероятности сердечно-сосудистой смертности [1, 6]. От потенциально предотвратимых сердечных приступов ежегодно в мире погибают около 200 тысяч больных [7,8], а своевременно начатая гиполипидемическая терапия значительно продлевает жизнь таких пациентов [1, 8, 9].

Согласно результатам последних исследований, частота встречаемости гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии в европейских странах в среднем 1 случай на 500 человек [8], а по некоторым данным может достигать 1 случая на 200 – 250 человек, то есть от 14 до 34 миллионов случаев в мире [8, 9].

Предположительно количество лиц с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии в России более 1 млн и подавляющее большинство из них в настоящее время не выявлено [2, 3]. Это связано с тем, что в России диагноз «семейная гиперхолестеринемия» ставится очень редко, отсутствует единая система учета этих больных, в связи с чем истинная распространенность заболевания до сих пор остается неизвестной [1, 5, 6].

По данным исследования ЭССЕ-РФ [4, 6], которое проводилось в 13 регионах РФ, распространенность «определенной» и «вероятной» семейной гиперхолестеринемии изучена только в 3 регионах: в Кемеровской и Тюменских областях составляет 1 на 108 человек, а в Приморском крае распространенность семейной гиперхолестеринемии составила 1 на 172 человека. В остальных 10 регионах в исследование вошли 16360 человек, из них у 10 % обследованных требуется дальнейшая верификация семейной гиперхолестеринемии [2]. По результатам 3-летней работы Российского регистра РЕНЕССАНС, в регистр включен 1691 пациент из 17 регионов России с диагнозами «определенная» и «вероятная» семейная гиперхолестеринемия [2, 3, 5].

Во всем мире вопрос ранней диагностики семейной гиперхолестеринемии актуален как никогда. Национальная система здравоохранения Великобритании в своем долгосрочном плане (National Health System long-term plan) в 2019 г. заявила о том, что к 2023 году будет начато лечение 25 % от прогнозируемого числа выявленных пациентов с семейной гиперхолестеринемией [7, 10]. Это будет обеспечено проведением генетического тестирования индексных пациентов с диагнозом семейная гиперхолестеринемия и каскадным скринингом родственников [7].

Среди генетических исследований в Азии частота обнаружения генетических мутаций была разной. Различия могут быть связаны либо с используемыми диагностическими методами, либо с этнической принадлежностью. Большинство генетических исследований в Азии ограничивалось одной этнической группой. Лишь в нескольких исследованиях участвовали пациенты с СГХС разной национальности. Данные из Сингапура выявили схожее распределение мутаций по сравнению с другими азиатскими странами. Данные из Малайзии выявили значительные различия в частоте аллелей маркеров для генов *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* по сравнению с общедоступными данными из других популяций. До сих пор существует ограниченное количество литературы, в которой обсуждаются генетические различия СГХС между азиатскими и неазиатскими популяциями. По-прежнему необходимы дальнейшие исследования для сравнения генетических различий в СГХС между разными этническими группами [11]. Ранее в Республике Саха (Якутия) целенаправленного выявления пациентов с СГХС не проводилось, что определяет актуальность такого исследования.

Материалы и методы.

В липидном кабинете Центра предиктивной медицины и биоинформатики Государственного Автономного Учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская клиническая больница № 3» за 2021 и 2022 гг. нами обследовано 535 пациентов, из них 355 женщин и 180 мужчин. Средний возраст женщин составил 63 года, у мужчин – 67 лет. У 42 пациентов из 535 обследованных лиц был диагностированный ранний инфаркт миокарда (до 50 лет мужчины и до 55 лет женщины). Клиническое обследование включало: оценку показателей липидограммы, глюкозы крови, гормонов щитовидной железы, ЭКГ; при наличии: холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей, коронарографию. Большинство обследованных были якутской национальности и относились к поликлиническому отделению ГАУ РС(Я) «РКБ № 3». Было отобрано 9 пациентов, согласно Голландским диагностическим критериям с диагнозом «вероятная» и «определенная» наследственная семейная гиперхолестеринемия, которым было проведено прямое автоматическое секвенирование промотора и экзонов гена LDLR на методико-приборной базе сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). По результатам молекулярно-генетического исследования у 2-х пациентов выявлены патогенные мутации в гене LDLR в гетерозиготной форме.

Результаты.

Представлены два случая семейной гиперхолестеринемии.

Пациент 1. Женщина С., 68 лет, обратилась в июле 2021 г. на прием в липидный кабинет по поводу высокого холестерина крови. Из анамнеза известно, что страдает ИБС в течение длительного времени. Перенесла инфаркт миокарда в 2002 г. В 2003 г. была проведена реконструкция левого желудочка с пластикой по Дору, пластика митрального клапана по Альфиери, маммарное коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, аортокоронарное шунтирование диагональной ветви правой коронарной артерии. В 2011 г. стентирование проксимального сегмента огибающей артерии. Последняя коронарная ангиография была проведена в 2017 г., по результатам которой был диагностирован коронаросклероз. Стеноз ствола левой коронарной артерии до 25 %. Стеноз огибающей артерии в среднем сегменте до 30 %, стеноз устья ветви тупого края до 40 %. Левовенечный тип. Шунты функционируют.

В 2018 г. диагностированы жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, в связи с чем пациентке имплантировали бивентрикулярный ЭКС с функцией дефибриллятора в эндокардиальном варианте Medtronic Protecta CPT-D PSF 625220S в режиме DDD. Срабатывание дефибриллятора в 2019 г. В 2020 г. было диагностировано смещение электрода и была проведена его замена. Первый контроль после коррекции левожелудочкового электрода для ресинхронизирующей стимуляции сердца проведен в 2021 г.

Повышение общего холестерина сыворотки крови до 14 ммоль/л в течение длительного времени. Ранее семейную гиперхолестеринемия не диагностировали. По Голландским критериям получено 8 баллов – «определенная» СГХС.

Семейный анамнез: у матери инфаркт миокарда в 62 года, умерла в 64 года, вероятно, от инфаркта миокарда. Отец умер от острого инфаркта в 60 лет. Бабушка умерла в 84 года, информация о дедушке отсутствует. Сестра пациентки умерла в 50 лет, возможно от сосудистой катастрофы. У племянницы пациентки повышенный холестерин крови до 10 ммоль/л. У пациентки (с ее слов) 3 ребенка: у дочери (39 лет) умеренное повышение холестерина до 5 ммоль/л, у сыновей 5,3 (44 года) и 4,8 ммоль/л (30 лет) – все соматически здоровы.

Для генетической верификации диагноза было выполнено таргетное прямое секвенирование кодирующих и не кодирующих районов генов LDLR по Сэнгеру. Биоинформационный анализ полученных данных выявил замену rs773328511 (NM_000527.5 LDLR c.810C>A p.Cys270Ter) в гетерозиготной форме в гене LDLR.

Текущий статус пациентки: рост – 170 см, вес – 62 кг, ИМТ – 21.5 кг/м². На данный момент пациентка принимает лечение по ИБС согласно клиническим рекомендациям, в том числе валсартан+сакубитрил 50 мг, на фоне которого отмечается стабильная гемодинамика. По плану ХМ-ЭКГ в мае 2022 г. короткие пробежки желудочковой тахикардии из 3-х комплексов. Мозговой натрийуретический пептид 258 пг/мл. Толерантность к физической нагрузке умеренно снижена, дальнейшего прогрессивного снижения в течение последних 2-х лет не отмечено. Уровень общего холестерина 10,3 ммоль/л, ЛПНП 7,69 ммоль/л на фоне приема розувастатина 20 мг, дозу увеличить не удалось из-за признаков миопатии. При проведении фармакогенетического исследования гена SLCO1B1*5 у пациентки была обнаружена комбинация аллелей с.521CC, что говорит о высоком риске поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры. Около 5 лет назад в комбинации с розувастатином 20 мг был назначен эзетимиб в дозе 10 мг, эффективность приема которого ретроспективно установить не удалось. Пациентка не смогла постоянно принимать данный препарат в связи с высокой стоимостью. Пациентке инициирована комбинированная терапия розувастатином 20 мг в сутки и эволокумаб 140 мг 1 раз в 2 недели. После первой инъекции эволокумаба у пациентки жалобы на миалгию, артралгию, которые ограничивают повседневную активность. При обследовании: креатинин фосфокиназа, АЛТ, АСТ, креатинин, и другие биохимические показатели в пределах нормальных значений. Показатели липидограммы: ОХС 8,33 ммоль/л, ЛПНП 6,22 ммоль/л, ТГ 1,47 ммоль/л, ЛПВП 1,53 ммоль/л. Пациентке возобновлен прием эволокумаб 140 мг 1 раз в 2 недели, доза розувастатина снижена до 10 мг. Планово очно консультирована НИИ ПК им. акад. Мешалкина Е.Н., рекомендовано дальнейшее консервативное ведение.

Клинический диагноз: гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, определенная (Голландские критерии 16 баллов, по S.Broome – определенный диагноз СГХС). ИБС. Стенокардия напряжения ФК 2. ПИКС 2002 г. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. Частая желудочковая экстрасистолия с неустойчивым коротким пароксизмом желудочковой тахикардии. Транзиторный синдром WPW.

Операции:

1. Реконструкция левого желудочка с пластикой по Дору, пластика митрального клапана по Альфиери, маммарное коронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, аортокоронарное шунтирование диагональной ветви правой коронарной артерии 2003г.

2. КАГ от 2017 г.: коронаросклероз. Стеноз ствола левой коронарной артерии до 25 %. Стеноз огибающей артерии в среднем сегменте до 30 %, стеноз устья ветви тупого края до 40 %. Левовенечный тип. Шунты функционируют.

3. Имплантация ЭКС с функцией дефибриллятора в эндокардиальном варианте Medtronic Protecta CPT-D PSF 625220S в режиме DDD в 2018 г. Срабатывание дефибриллятора в 2019 г.

Фон: Гипертоническая болезнь 3ст. Контролируемая артериальная гипертензия. Риск ССО4.

Осложнение: хроническая сердечная недостаточность с промежуточной ФВ 42 % (S), стадия 2а. ФК II (NYHA). Вторичная дилатация полостей сердца.

Сопутствующие заболевания: дисциркуляторная энцефалопатия 2 степени на фоне атеросклероза и АГ. Генетически обусловленный высокий риск статининдуцированной миопатии.

Пациентка взята на диспансерный учет, включена в Республиканский регистр СГХС. В плане проведение каскадного скрининга (при согласии пациентки), оценка эффективности и безопасности комбинированной холестеринснижающей терапии.

Пациент 2. Мужчина Ф., 29 лет. Женат, детей нет. Обратился в декабре 2021 г. в липидный кабинет по поводу высокого уровня общего холестерина до 11 ммоль/л. Страдает ожирением 2 ст. При физикальном обследовании липидной дуги роговицы сухожильных ксантом не обнаружено. По результатам биохимического анализа крови были получены высокие показатели липидограммы: общий холестерин: 9.72 ммоль/л; ТГ: 1.83 ммоль/л; ЛПНП: 7.31 ммоль/л. При

сборе наследственного анамнеза установлено, что у отца пациента был нефатальный ранний инфаркт миокарда в 42 года, но дальнейшая судьба неизвестна. По материнской линии случаев ранних сосудистых катастроф не было. Родных братьев и сестер нет. Согласно Голландским критериям у пациента 6 баллов – «вероятная» СГХС. При дальнейшем обследовании УЗИ сердца, УЗИ брахиоцефальных артерий, Холтеровское мониторирование ЭКГ – без особенностей. Патология щитовидной железы и сахарный диабет исключены.

Текущий статус пациента: рост – 185 см, вес – 23 кг. ИМТ – 36 кг/м². На данный момент принимает лечение: аторвастатин 60 мг. Приверженность к терапии низкая, диету не соблюдает, уровень физической активности низкий. По последним результатам анализов на фоне нерегулярного приема аторвастатина 60 мг: ОХС 9,28 ммоль/л, ЛПНП: 6,76 ммоль/л, ЛПВП: 1,5 ммоль/л, ТГ: 2,92 ммоль/л, показатели АЛТ и АСТ в норме. При проведении фармакогенетического исследования гена SLCO1B1*5 у пациента получена комбинация аллелей c.521CC, что говорит о высоком риске поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры. Доза аторвастатина была снижена до 40 мг, настоятельно рекомендован регулярный прием. После оценки эффективности и безопасности статинотерапии будет определена тактика дальнейшего медикаментозного лечения.

Для генетической верификации диагноза было выполнено таргетное прямое секвенирование кодирующих и некодирующих районов генов LDLR по Сэнгеру. Биоинформационный анализ полученных данных выявил замену rs121908038 (NM_000527.5 LDLR c.1202 T>A p.Leu401His) в гетерозиготной форме в гене LDLR.

Клинический диагноз: гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, определенная (Голландские критерии 14 баллов, по S.Broome – определенный диагноз СГХС). Ожирение 2 степени (ИМТ 36 кг/м²).

Пациент взят на диспансерный учет, включен в Республиканский регистр СГХС. Цель лечения – первичная профилактика атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений. Проведение каскадного скрининга не представляется возможным. В плане: генетическое консультирование по планированию семьи, подбор эффективной липид-снижающей терапии.

Заключение.

Таким образом, в практике мы столкнулись с той же проблемой, которая была обозначена в исследовании РЕНЕССАНС: несмотря на наличие СГХС и выраженной гиперхолестеринемии, пациенты не желают принимать липид-снижающую терапию, имеет место низкая заинтересованность индексного пациента в проведении каскадного скрининга [5].

Данная проблема решается, но требует индивидуального подхода и длительного доверительного контакта с пациентом. Учитывая, что в разных этнических группах заболевание протекает по-разному, сравнение генетических различий в СГХС в якутской популяции между разными этническими группами требуют дальнейшего исследования.

Литература

1. Карпов Ю.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения / Ю. А. Карпов, В. В. Кухарчук, С. А. Бойцов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии – 2015. – 2(19):5-16.
2. Мешков А.Н. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников / А. Н. Мешков, А. И. Ершова, С. А. Шальнова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2020. – 16(1):24-32.
3. Ежов М.В. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии

(РЕНЕССАНС)/ М.В. Ежов, С.А. Близнюк, Н.А. Тмоян, Т.А. Рожкова и др.// Российский кардиологический журнал – 2019. – 24 (5):7–13.

4. Рожкова Т.А. Выявление пациентов с семейной гиперхолестеринемией в амбулаторной практике/Т. А. Рожкова, М. Ю. Зубарева // Евразийский кардиологический журнал – 2016. – № 3:74-75.

5. Чубыкина У.В. Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС / У. В. Чубыкина, М. В. Ежов, Д. В. Дупляков [и др.] // Кардиологический вестник – 2020 – 3(15): 27-36.

6. Хрипунова А.А. Эпидемиология и особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии в российской популяции / А. А. Хрипунова, О. И. Боева, А. Р. Джанибекова [и др.] // Терапия – 2020. – 5(39):147-156.

7. Marta Futema. Genetic testing for familial hypercholesterolemia—past, present, and future/ Marta Futema, Alison Taylor-Beadling, Maggie Williams, Steve E. Humphries//Journal of lipid research – 2021. – 62:100139 [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(21\)00121-8/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(21)00121-8/fulltext)

8. Nordestgaard B.G. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. /Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al.// Eur Heart J. – 2017. – 34(45): 3478-90a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz273

9. Mach F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. /Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, DeBacker GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, //ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. – 2020 – 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455. [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(19\)31459-5/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(19)31459-5/fulltext)

10. О долгосрочном плане NHS URL: <https://www.longtermplan.nhs.uk/> (дата обращения: 30.07.2022).

11. Huang CC. Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Asia/ Huang CC, Charng MJ//Front Genet. 2020 Jul 24;11:833. doi: 10.3389/fgene.2020.00833. PMID: 32793292; PMCID: PMC7393677.

References

1. Karpov Yu.A. Consensus statement of the Russian national atherosclerosis society (rnas) familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management / Yu.A. Karpov, V.V. Kukharchuk, S.A. Boytsov [et all.] // Ateroskleroz i dislipidemii. – 2015. – 2(19):5-16 (In Russ.)

2. Meshkov A.N. Cross-sectional study to estimate the prevalence of familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian Federation: relevance, design of the study and initial characteristics of the participants / A.N. Meshkov, A.I. Ershova, S.A. Shalnova [et all.] // Rational Pharmacotherapy in Cardiology – 2020. – 16(1):24-32. (In Russ.) DOI 10.20996/1819-6446-2020-02-17.

3. Yezhov M.V. Register Of Patients With Familial Hypercholesterolemia And Patients Of Very High Cardiovascular Risk With Lipid-Lowering Therapy Underperformance (Renessans) / M.V. Yezhov, S.A. Bliznyuk, N.A. Tmoyan [et all.] // Russian Journal of Cardiology – 2019. – 24 (5):7–13. (In Russ.) DOI 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13

4. Rozhkova, T. A. Identification of patients with familial hypercholesterolemia in outpatient practice / T. A. Rozhkova, M. Yu. Zubareva // Eurasian Journal of Cardiology – 2016/ – No.3:74-75. (In Russ.)

5. Chubykina U.V. Cardiovascular events and effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk: 3-year follow-up of the renaissance registry / U.V. Chubykina, M.V. Ezhov, D.V. Duplyakov [et all.] // Kardiologicheskiy vestnik – 2020/- 3(15): 27-36. (In Russ.) DOI 10.36396/MS.2020.16.3.004

6. Khripunova A.A. Epidemiology And Diagnostics Of Familial Hypercholesterolemia In The Russian Population/A.A. Khripunova, O.I. Boeva, A.R. Dzhanibekova [et all.] // Therapy – 2020. – 5(39):147-156. (In Russ.) DOI 10.18565/therapy.2020.5.147-156.

7. Futema Marta. Genetic testing for familial hypercholesterolemia—past, present, and future/ Marta Futema, Alison Taylor-Beadling, Maggie Williams, Steve E. Humphries// Journal of lipid research – 2021.- 62-100139: [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(21\)00121-8/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(21)00121-8/fulltext)
8. Nordestgaard B.G. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. /B.G. Nordestgaard, M.J. Chapman, S.E. Humphries (et al.)// Eur Heart J. – 2017.- 34(45): 3478-90a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz273
9. Mach F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. /F Mach , C Baigent, A.L. Catapano , K.C. Koskinas, M. Casula , L. Badimon , M.J. Chapman, G.G. DeBacker , V. Delgado, B.A. Ference, I.M. Graham, A. Halliday, U. Landmesser, B. Mihaylova, T.R. Pedersen, G. Riccardi, D.J. Richter, M.S. Sabatine, M.R. Taskinen, L. Tokgozoglu, O. Wiklund, //ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. 2020; 41(1): 111–188. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.[https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(19\)31459-5/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(19)31459-5/fulltext)
10. About the NHS Long-term Plan URL: <https://www.longtermplan.nhs.uk/> (accessed: 30.07.2022).
11. Huang C.C. Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Asia/ C.C. Huang, M.J. Charng MJ// Front Genet – 2020 Jul 24;11:833. doi: 10.3389/fgene.2020.00833. PMID: 32793292; PMCID: PMC7393677.

— ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —

УДК 159.9.072.43

DOI 10.25587/SVFU.2022.29.4.006

*И.А. Спири́н, Д.С. Миронов, Т.Н. Трубе́цкая, А.Л. Санни́ков***ПРОБЛЕМЫ И ПРОФИЛАКТИКА ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОСТИ
У СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ**

Аннотация. Число интернет-пользователей увеличивается с каждым годом – 62,5 % мирового населения уже имеют доступ к «Всемирной сети». Большая их часть – люди в возрасте от 12 до 24 лет. Именно этот возрастной диапазон является основной группой риска для развития интернет-зависимости (ИЗ). Пандемия COVID-19 оказала огромное влияние на увеличение времени, проводимого гражданами в интернете.

Цель данного исследования – выявление влияния пандемии COVID-19 на развитие ИЗ среди студенческой молодежи на примере Северного государственного медицинского университета г. Архангельска, поиск созданных на данный момент мер профилактики ИЗ, их обновление и разработка новых. Материалы и методы: для оценки влияния пандемии COVID-19 на развитие ИЗ был проведен внутривузовский онлайн-опрос по методике Кимберли Янг (Internet Addiction Test, IAT). Теоретический анализ проблемы был проведен по реферируемым базам данных: eLibrary.Ru, КиберЛенинка, PubMed, MEDLINE и Cochrane

СПИРИН Иван Александрович – студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 163000 г. Архангельск, просп. Троицкий, 51, E-mail: cia-10@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3232-6887; Тел.: +7 (902) 705-60-50.

SPIRIN Ivan Alexandrovich – student, Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 163000 Arkhangelsk, prosp. Troitskiy, 51. E-mail: cia-10@mail.ru ORCID: 0000-0002-3232-6887; tel.: +7 (902) 705-60-50.

МИРОНОВ Даниил Сергеевич – студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 163000 г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. E-mail: danu.mironoff.200708@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2403-1712; Тел.: +7 (911) 539-59-42.

MIRONOV Daniil Sergeevich – student, Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 163000 Arkhangelsk, prosp. Troitskiy, 51. E-mail: danu.mironoff.200708@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2403-1712; tel.: +7 (911) 539-59-42.

ТРУБЕЦКАЯ Татьяна Николаевна – студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 163000 г. Архангельск, просп. Троицкий, 51. E-mail: tanay_nikolaevna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6594-473X; Тел.: +7 (921) 829-24-16.

TRUBETSKAYA Tatiana Nikolaevna – student, Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 163000 Arkhangelsk, prosp. Troitskiy, 51. E-mail: tanay_nikolaevna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6594-473X; tel.: +7 (921) 829-24-16.

САНИКОВ Анатолий Леонидович – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора Института общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 163000 г. Архангельск, просп. Троицкий, 51, E-mail: jsannikov@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0405-659X; Тел.: +7 (905) 873-63-86.

SANNIKOV Anatoly Leonidovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director at the Institute of Public Health, Healthcare and Social Work, Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 163000 Arkhangelsk, prosp. Troitskiy, 51. E-mail: jsannikov@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0405-659X; tel.: +7 (905) 873-63-86.

Library. Результаты: во время пандемии COVID-19 большая часть студентов увеличила продолжительность нахождения в интернете, однако среднее значение, составившее +3,39 балла, не позволяет нам говорить о том, что это увеличение оказало значительное влияние на формирование ИЗ. В соответствии с классификацией ВОЗ представлены основные методы профилактики ИЗ: формирование родителями культуры использования интернета у своих детей, проведение профилактических бесед – в качестве первичной профилактики. Вторичная профилактика заключается в использовании учебной программы «PROTECT», приложений для цифровой детоксикации, формировании установки самодетерминации или применения профессиональной помощи (клинических психологов, педагогов-психологов и др.). Как вид третичной профилактики необходимо рассматривать методы социальной поддержки, создание благоприятных и эмоциональных условий в реальном мире и обучение аддиктов контролируемому пользованию интернетом.

Ключевые слова: интернет-зависимость, профилактика, молодежь, студенты, аддикции, интернет, киберпсихология, COVID-19, медицина, образование.

I.A. Spirin, D.S. Mironov, T.N. Trubetskaya, A.L. Sannikov

PROBLEMS AND PREVENTION OF INTERNET ADDICTION AMONG STUDENTS

Abstract. The number of Internet users is increasing every year: 62.5 % of the world's population already have access to the World Wide Web. Most of them are people aged 12-24 years. It is this age range that is the main risk group for the development of Internet addiction (IA). The COVID-19 pandemic, in turn, has had a huge impact on increasing the time spent by citizens on the Internet. The purpose of this study is to identify the impact of the COVID-19 pandemic on the development of IA among students on the example of the Northern State Medical University of Arkhangelsk; search for currently created IA prevention measures; update them and develop new ones. Materials and methods: To assess the impact of the COVID-19 pandemic on the development of IA, an intra-university online survey was conducted using the Kimberly Young methodology (Internet Addiction Test, IAT). The theoretical analysis of the problem was carried out on the refereed databases: eLibrary. Ru, CyberLeninka, PubMed, MEDLINE and Cochrane Library. Results: during the COVID-19 pandemic, most of the students increased the duration of their stay on the Internet; however, the average value of +3.39 points does not allow us to say that this increase had a significant impact on the formation of IA. In accordance with the WHO classification, the main methods of prevention are presented from: the formation of a culture of Internet use by parents, conducting preventive conversations – as primary prevention. Secondary prevention consists in the use of the PROTECT curriculum, applications for digital detoxification; the formation of a self-determination setting or the use of professional assistance (clinical psychologists, educational psychologists, etc.). As a type of tertiary prevention, it is necessary to consider methods of social support, the creation of favorable and emotional conditions in the real world and the training of addicts in controlled Internet use.

Keywords: Internet addiction, prevention, youth, students, addictions, internet, cyberpsychology, COVID-19, medicine, education.

Введение.

Интернет-зависимость (ИЗ) (от англ. «Internet addiction») – патологическое состояние, при котором у индивида формируется навязчивое желание пребывать on line максимальное количество времени с минимальными перерывами между сеансами, используя любые доступные девайсы (компьютер, смартфон, планшет, смарт-ТВ, игровую приставку и др.).

Согласно обзорному отчету Digital 2022 [1], 62,5 % мирового населения (4,95 миллиарда человек) имеют доступ к интернету. С каждым годом эта цифра будет только увеличиваться. В мае – июле 2020 г. более 78 % граждан России пользовались Всемирной сетью хотя бы 1 раз в месяц (старше двенадцати лет) [2]. По данным исследовательской компании Mediascope (со ссылкой на РБК [3]) на 2020 год, основная масса интернет-пользователей на территории РФ являлась людьми в возрасте от 12 до 24 лет. Именно этот возрастной диапазон характеризуется периодом интенсивного психологического созревания и является наиболее уязвимым для развития ИЗ [4].

Исследования показывают, что ИЗ имеет прямую связь с состояниями, нарушающими качество жизни подростка. Прежде всего это: нарушение сна, повышенная нетерпимость к фрустрации, развитие депрессивных и тревожных расстройств, избыточный вес/ожирение, приверженность к другим аддикциям [5 – 8].

Существует ряд причин использования интернета, одинаковых для всех возрастных и социальных групп населения: коммуникационные связи, поиск информации, проведение досуга. Для написания статьи исследовались только те аспекты, которые непосредственно относились к процессу обучения и студенческой жизни в целом.

В современных реалиях получение качественного профессионального образования невозможно представить без использования учащимися интернета – именно с его помощью осуществляются поиск информации, частичное проведение практических занятий и лекций (в особенности во время пандемии COVID-19), аттестация, самообразование, межличностные коммуникации как между обучающимися, так и с преподавателями. Также не стоит упускать социальную часть жизни студента – общение с друзьями и родственниками, процесс становления личности, проведение отдыха от учебы, возможный заработок и осуществление новых знакомств. Поэтому требуется качественно разработанная программа профилактики ИЗ, в частности, у студенческой молодежи.

Основная цель данного исследования – выявление влияния пандемии COVID-19 на развитие ИЗ среди студенческой молодежи на примере Северного государственного медицинского университета г. Архангельска, поиск созданных на данный момент мер профилактики ИЗ и их обновление.

Материалы и методы.

Был проведен внутривузовский онлайн-опрос «Интернет-зависимость у студентов медиков».

Анонимный опрос был выложен на онлайн-платформе опросов Google. Ссылка на опрос распространялась через социальные сети (ВКонтакте и Telegram).

Участниками опроса были студенты СГМУ 7 различных факультетов (как высшего, так и среднего профессионального образования) в возрасте от 17 до 28 лет в количестве 203 опрошиваемых. Сбор данных происходил с 1 мая по 1 июня 2022 года. 22 анкеты с ответами, которые не были заполнены полностью, а также дублированные анкеты с одной и той же учетной записью были исключены. В итоге 181 участник стал доступным для окончательного анализа.

Проходя опрос, респонденты подтверждали свое добровольное согласие на участие в исследовании. Денежное вознаграждение за участие в опросе предусмотрено не было.

Опрос, используемый для сбора данных, был разработан в 1995 году Кимберли Янг (Internet Addiction Test, IAT) [9]. Опросник содержит 20 закрытых вопросов, каждый вариант ответа которого приравнивается к 5-балльной шкале Лайкерта. Суммировав полученные баллы, определили итоговое значение: обычный пользователь интернет-сети (1 категория); есть проблемы, связанные с патологически долгим пребыванием в сети (2 категория); интернет-зависимость (3 категория). Каждый вопрос был подразделен на периоды – до пандемии COVID-19 и в период ограничительных мероприятий, не меняя ни количества баллов, ни итогового значения. Были добавлены вопросы демографического и социального характера, результаты которых не влияли на итоговое значение.

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 10 (Statsoft Inc., США). Соответствие нормальному закону распределения было изучено с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При сравнении показателей использовался непараметрический критерий сравнения: критерий знаков. Уровень значимости (p) меньше 0,05 считался статистически значимым.

Теоретический анализ проблемы был проведен по реферируемым базам данных: eLibrary. Ru, КиберЛенинка, PubMed, MEDLINE и Cochrane Library без ограничений по году проведения исследования и его языка.

Результаты.

Для окончательного анализа использовались результаты опроса 181 человека (табл. 1). Респондентами являлись студенты следующих факультетов: лечебного ($n = 83$, 45,8 %), педиатрического ($n = 37$, 20,4 %), стоматологического ($n = 23$, 12,7 %), медико-профилактического дела и медицинской биохимии (МПД/МБХ) ($n = 28$, 15,5 %), фармации ($n = 4$, 2,2 %), среднего профессионального образования (СПО) ($n = 1$, 0,6 %), а также факультета клинической психологии, социальной работы и адаптивной физической культуры ($n = 5$, 2,8 %). 74,6 % опрошенных были лица женского пола ($n = 135$). Большую часть в возрастной структуре составили респонденты 21 – 22 года ($n = 72$, 39,8 %). Возрастно-половой состав респондентов и их распределение по факультетам соответствует генеральной совокупности. Исходя из результатов опроса, участники были распределены на 3 категории согласно К. Янг (табл. 1).

Таблица 1 – Характеристика групп респондентов по влиянию на них интернета до и во время пандемии COVID-19, абс. (%)

	До пандемии COVID-19, n (%)	Во время пандемии COVID-19, n (%)
Категория 1	111 (61,3)	95 (52,5)
Категория 2	70 (38,7)	82 (45,3)
Категория 3	0 (0)	4 (2,2)
Всего:	181 (100)	181 (100)

Проведя анализ индивидуальных изменений приверженности респондентов к изменению времени, проводимого в интернете до и во время пандемии, получили следующие данные: не изменилось влияние у $n = 15$ (8,3 %), уменьшилось у $n = 43$ (23,8 %) и увеличилось у $n = 123$ (68,0 %).

При подсчете критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка – критерий был меньше 0,05 и меньше 0,01 соответственно. Поскольку уровни значимости p -критерия принимали значения меньше 0,05, сравнение было проведено исходя из альтернативной гипотезы – эмпирические плотности распределения не соответствуют нормальному закону.

Так как распределение выборки было ненормальным, а размер выборки составлял 181 человек, то сравнение показателей подсчитывалось с помощью непараметрического критерия: критерия знаков, эмпирически значение p составило $<0,01$, следовательно, количество набираемых баллов увеличилось статистически значимо (рис. 1).

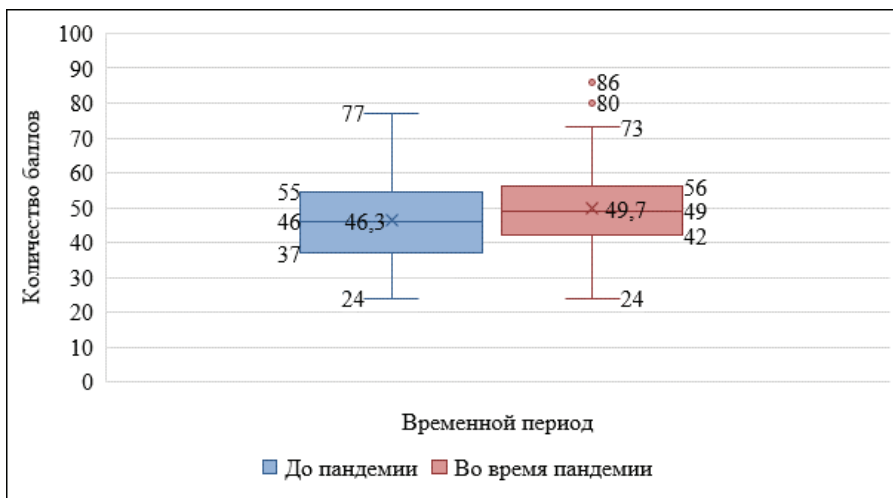


Рис. 1. Сравнение количества баллов, набираемых респондентами, в зависимости от временного периода (в баллах)

Средняя разница в количестве набираемых баллов составила +3,39; медиана равнялась 3,0; максимальный и минимальный прирост, в баллах, составил +56 и –10 соответственно; стандартное отклонение 7,28.

Обсуждение результатов.

Исходя из результатов, мы можем говорить о том, что в нашей выборке различия в количестве набираемых баллов до и во время пандемии оказались статистически значимыми. Следовательно, во время пандемии COVID-19 большая часть студентов-медиков увеличила продолжительность нахождения в интернет-сети, однако среднее значение, составившее +3,39 балла, не позволяет нам говорить о том, что это увеличение оказало значительное влияние на формирование ИЗ. Лишь 16 опрашиваемых (8,8 %) перешли из категории 1 в категорию 2 ($n = 12$, 6,6 %) и в категорию 3 ($n = 4$, 2,2 %).

Тем не менее темпы роста времени, проводимого учащимися в интернет-сети, а также переход респондентов в категорию 3, классифицируемую как ИЗ, требует обновления существующих и разработку новых мер профилактики данного расстройства.

Интернет-зависимость включает в себя несколько подтипов [10], поэтому программу профилактики нужно разрабатывать с учетом ее разновидностей, а не к ИЗ как отдельному явлению.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в структуре профилактики выделяют три уровня – первичный, вторичный и третичный. Следуя этой классификации, мы представили обобщенные и систематизированные результаты, касающиеся потенциальных мер предотвращения развития ИЗ у студенческого сообщества.

Первичная профилактика включает в себя общность мер для предотвращения возникновения и воздействий факторов риска какого-либо явления на организм человека.

К основным факторам, предрасполагающим к возникновению ИЗ, относятся: раннее возрастное начало самостоятельного пользования интернетом; мужской пол; социальная тревожность; эмоциональный спектр (импульсивность, агрессивность) [11, 12].

В нынешних реалиях невозможно полностью оградить ребенка от «Всемирной паутины», поэтому требуются определенные меры для предотвращения ее пагубного влияния на растущий организм, причем эти меры нужно реализовывать в двух направлениях – работа с детьми и с их родителями.

Существует СанПин 1.2.3685–21 от 28.01.2021 г. [13], регламентирующий продолжительность пользования электронными средствами обучения (ЭСО) детьми от 5 до 18 – 19 лет для использования как в образовательных учреждениях, так и вне. Недостатком является то, что в него не включен смартфон, являющийся основным средством для выхода в интернет (в частности, для молодежи РФ) [2]. Согласно статье 43 ФЗ № 273 [14], учащимся образовательных организаций требуется соблюдать ее внутренний распорядок. Поэтому, если в уставе учебного заведения прописано, что обучающийся не имеет право воспользоваться мобильным телефоном на занятиях, то учреждение образования может ввести определенные санкции на обучающегося.

Родителям и педагогам также необходимо проводить просветительские беседы с ребенком, объясняя гигиенические и этические аспекты пользования смартфоном, а также контролировать время и сайты, которыми он пользуется, таким образом способствовать [15]:

- формированию основ кибербезопасности (осведомленность об особенностях распространения, передачи и достоверности информации, безопасное поведение в сети), которые реализуются с помощью профилактических бесед (ребенок – родитель), а также в школе на «классных часах»;

- развитию социальной уверенности (уверенность в себе, осознание своей цели пребывания в сети, умение выстроить виртуальный диалог) – поможет общение со сверстниками, занятия в различных кружках/секциях, совместное времяпрепровождение детей и их родителей, комфортный микроклимат в семье, а также развитие у подрастающего поколения эрудированности [16].

Если родитель замечает за своим ребенком патологически долгое пребывание в сети или посещение сайтов, не соответствующих его возрасту, и при этом беседы с ним не помогают, то нужно задуматься об установлении на его девайс так называемого «Родительского контроля».

Основным фактором, предотвращающим развитие ИЗ в раннем возрасте, являются родители, а также их воспитательное воздействие. Существует ряд исследований, сообщающих, что родительская забота – основополагающее звено между подростком и предотвращением ИЗ или ослаблением влияния интернета на его ментальное здоровье [17]. В связи с большой загруженностью учителя не могут в полной мере реализовывать свою воспитательную функцию в этом вопросе или делают это недостаточно качественно, исключая освещение ненужных, на их взгляд, тем. Это приводит к тому, что необходимо проведение дополнительных бесед/мастер-классов с родителями, в ходе которых им объясняют, как нужно обучать ребенка пользоваться интернетом, чтобы это не переросло в патологическое пристрастие.

Что касается молодежи, то сложно представить современного студента, не знакомого с интернетом. Основное звено первичной профилактики у них – не испортить ту культуру использования интернета, что заложили ему в детстве. В связи с усложнением учебного процесса увеличивается и времяпрепровождение on line. Следовательно, учащимся необходимо самостоятельно выстраивать свой режим дня так, чтобы пребывание в сети преобладало в дневные часы и занимало максимально короткий промежуток с большими перерывами между сеансами, во время которых он будет отвлекаться на занятия спортом, прогулки на свежем воздухе, подработкой, общением со сверстниками и т.д. Преподавателям также нужно грамотно выстраивать свои практические занятия/лекции, чтобы студент минимальное количество времени пользовался ЭСО и не отвлекался на свои гаджеты. Дружеское общение между одноклассниками/однокурсниками, здоровые взаимоотношения на курсе / в группе, в свою очередь, тоже предотвратят пагубное пристрастие к Всемирной сети.

Вторичная профилактика базируется на том, чтобы предотвратить пагубное влияние только что возникшей нозологической единицы, замедлить ее прогрессирование или вылечить в ранней стадии.

В настоящее время ИЗ не внесена отдельно в МКБ-11 и нет единого мнения о том, является ли ИЗ подъединицей другого заболевания или это отдельная нозологическая составляющая [18, 19, 20], также нет общепринятых критериев диагностики и оценки уровня/стадий прогрессирования данного состояния (пристрастие к интернету или ИЗ) [21, 22, 23]. Следовательно, нельзя выделить вторичную профилактику у ИЗ как таковую, а можно лишь использовать базис первичной, беря во внимание непосредственно пагубное влияние данной аддикции на организм человека. Людям с уже развившейся патологией необходима профессиональная помощь клинических психологов, психиатров-наркологов, педагогов-психологов и др.

Почти во всех образовательных организациях есть педагог-психолог, именно он должен заподозрить ИЗ у учащегося и оказать первую консультацию студенту, у которого начинаются первые признаки патологического пользования интернетом. Не всегда удастся вовремя выявить и дифференцировать симптомы ИЗ от других поведенческих аддикций. Тут должны подключиться кураторы, тьюторы, родители и друзья: заподозрив какие-то личностные и поведенческие изменения у предполагаемого аддикта (отстраненность; необоснованные перемены настроения; нарушения циркадного ритма «день-ночь»; расстройство внимания; нежелание расстаться со своим девайсом), обратиться за квалифицированной помощью.

На данный момент проведенным рандомизированным клиническим исследованием, в котором участвовали 422 подростка, уже доказана роль учебной программы «PROTECT». Цель программы – разработка стратегий изменения негативных стереотипов мышления и неприятных эмоциональных состояний, поиск полезных альтернатив, которые могут доставлять удовольствие и будут полезны для подростков [24].

Другое исследование показывает, что приложения для цифровой детоксикации значительно снижают избыточное использование смартфонов. Предложенные приложения позволяют

контролировать и ограничивать времяпрепровождение в интернете, создавать профили, блокирующие все входящие звонки, сообщения и уведомления (за исключением особенно важных) или же, как вариант наиболее агрессивного вмешательства, способные полностью заблокировать устройство на определённое время без какой-либо возможности воспользоваться им до истечения таймера [25].

Еще одним вариантом профилактики развития ИЗ является формирование установки самодетерминации, основанной на теории самоопределения, т.е. теории мотивации и становления личности, касающейся универсальных психологических потребностей, жизненных целей и устремлений [26].

Психологические вмешательства, например когнитивно-поведенческая терапия, песочная терапия, образовательные программы коррекции и реабилитации, уже доказали свое положительное влияние на лечение и купирование симптомов ИЗ [27, 28]. В психотерапевтической практике показали свою эффективность следующие группы препаратов: блокаторы опиоидных рецепторов, антидепрессанты и психостимуляторы [29]. Также существует комбинированный способ лечения (совмещение психо- и фармакотерапии). Все это подтверждается проведенным в 2020 году метаанализом [27]. Однако даже с учетом недавнего всплеска публикаций таких клинических исследований методологические недостатки не позволяют сделать убедительные выводы об эффективности этих методов лечения.

Третичная профилактика является способом социальной поддержки пациентов с какой-либо нозологией, предотвращения осложнений и реабилитации в целом.

Невозможно полностью отгородить виртуальный мир и студента. Поэтому основными способами реабилитации при поведенческой зависимости, в частности ИЗ, являются пропаганда ЗОЖ, обучение методикам снятия стресса, восстановление межличностных контактов, создание благоприятных и эмоциональных условий в реальном мире, обучение аддиктов контролируемому пользованию интернетом [19].

С нашей точки зрения, лицам с ИЗ также можно советовать к прочтению или использовать для построения плана лечения статью американского врача пластического и реконструктивного хирурга Рода Дж. Рорича, который сам попал в данную ситуацию и предлагает авторскую методику по избавлению от исследуемого расстройства [30].

Заключение.

Любая аддикция, возникшая у человека, кардинально меняет его мировосприятие. Цифровая зависимость чревата тяжелыми последствиями. Студент является не до конца сформировавшейся личностью, который только начинает реализовывать себя в обществе, самостоятельно осознавать, в каком мире он живет, кто его окружает. Потому обязательна профилактическая работа. Наш опрос подтверждает высокую подверженность студентов влиянию интернета, позволяет отнести их в группу риска развития ИЗ и говорить о важности исследования данной патологии в целом и ее подвидов в частности.

Интернет-аддикция – это поведенческая зависимость, характеризующаяся для каждого ее подтипа своим симптомокомплексом, особо опасная для подрастающего поколения или асоциальных личностей.

Не существует общепринятой классификации, следовательно, и критериев диагностики ИЗ, поэтому осложняется составление комплекса мер по предотвращению возникновения и прогрессирования данного патологического состояния. На сегодня профилактика выстроена на основе профилактики поведенческих зависимостей.

Включение нескольких подтипов ИЗ (пристрастие к азартным играм, как on line (6C50.1), так и off line (6C50.0); пристрастие к компьютерным играм (6C51)) в отдельных подразделах 11 пересмотра МКБ позволяет актуализировать проблему профилактики, лечения и социального сопровождения пациентов с данным явлением, тем самым способствуя расширению доказательной базы и дальнейшего практического использования [31].

Литература

1. DIGITAL 2022: GLOBAL OVERVIEW REPORT [Электронный ресурс] // DATAREPORTAL – Режим доступа: <https://datareportal.com/reports/digital-2022-global-overview-report> (Дата обращения: 15.09.2022 год).
2. Mediascope представила данные об аудитории интернета в России [Электронный ресурс] // Mediascope – Режим доступа: https://mediascope.net/news/1209287/?sphrase_id=240532 (Дата обращения: 15.09.2022 год).
3. Лисицына М. Д. Доля пользователей интернета в России среди молодежи приблизилась к 100 % – Текст: электронный // РБК: [сайт]. – URL: https://www.rbc.ru/technology_and_media/12/01/2021/5ffde01e9a79478eb5230426 (дата обращения: 15.09.2022).
4. Kaltiala-Heino, Riittakerttu; Lintonen, Tomi; Rimpelä, Arja (2004). Internet addiction? Potentially problematic use of the Internet in a population of 12–18 year-old adolescents. *Addiction Research & Theory*, 12(1), 89–96. doi:10.1080/1606635031000098796
5. Derevensky, J. L., Hayman, V., & Lynette, G. (2019). Behavioral addictions: Excessive gambling, gaming, internet, and smartphone use among children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 66(6), 1163–1182. 10.1016/j.pcl.2019.08.008.
6. Lu WH, Chou WJ, Hsiao RC, et al. Correlations of internet addiction severity with reinforcement sensitivity and frustration intolerance in adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder: the moderating effect of medications. *Frontiers in Psychiatry* 2019; 10:268.
7. Seyrek S, Cop E, Sinir H, et al. Factors associated with Internet addiction: cross-sectional study of Turkish adolescents. *Pediatrics International* 2017; 59:218–222.
8. Tsitsika AK, Andrie EK, Psaltopoulou T, et al. Association between problematic internet use, socio-demographic variables and obesity among European adolescents. *The European Journal of Public Health* 2016; 26:617–622.
9. Young, K. Internet Addiction Test (IAT); Stoelting: Wood Dale, IL, USA, 2016.
10. Young, K. S. (1996a). Internet addiction: the emergence of a new clinical disorder. *Cyberpsychol. Behav. Soc. Netw.* 3, 237–244. doi: 10.1007/s10899-011-9287-4
11. Tereshchenko S, Kasparov E. Neurobiological Risk Factors for the Development of Internet Addiction in Adolescents. *Behav Sci (Basel)*. 2019 Jun 14;9(6):62. doi: 10.3390/bs9060062. PMID: 31207886; PMCID: PMC6616486.
12. Пережогин Л.О. Патогенетическая модель зависимости от персонального компьютера, видеоигр, интернета и мобильных устройств, обеспечивающих доступ к нему. *Психическое здоровье* 2020; (4): 11–20. DOI: 10.25557/2074-014X.2020.04.11-20
13. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 2 “Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 1.2.3685-21 “Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания” (вместе с “СанПиН 1.2.3685-21. Санитарные правила и нормы...””) (Зарегистрировано в Минюсте России 29.01.2021 N 62296).
14. Федеральный закон от 29.12.2012 № 273-ФЗ (ред. от 14.07.2022) “Об образовании в Российской Федерации” (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2022).
15. Lo CKM, Yu L, Cho YW, Chan KL. A Qualitative Study of Practitioners’ Views on Family Involvement in Treatment Process of Adolescent Internet Addiction. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 24;18(1):86. doi: 10.3390/ijerph18010086. PMID: 33374348; PMCID: PMC7795326.
16. Рубин, А. Д. Интернет-риски в образовательной среде и меры их профилактики в воспитательном процессе с детьми / А. Д. Рубин, Г. Е. Гун // Образование: ресурсы развития. Вестник ЛОИРО. – 2020. – № 1. – С. 56-60.
17. Trumello C, Vismara L, Sechi C, Ricciardi P, Marino V, Babore A. Internet Addiction: The Role of Parental Care and Mental Health in Adolescence. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 7;18(24):12876. doi: 10.3390/ijerph182412876. PMID: 34948485; PMCID: PMC8700934.

18. Kaess M, Klar J, Kindler J, Parzer P, Brunner R, Carli V, Sarchiapone M, Hoven CW, Apter A, Balazs J, Barzilay S, Bobes J, Cozman D, Gomboc V, Haring C, Kahn JP, Keeley H, Meszaros G, Musa GJ, Postuvan V, Saiz P, Sisask M, Varnik P, Resch F, Wasserman D. Excessive and pathological Internet use – Risk-behavior or psychopathology? *Addict Behav.* 2021 Dec;123:107045. doi: 10.1016/j.addbeh.2021.107045. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34332272.
19. Кочетков Н.В. Интернет-зависимость и зависимость от компьютерных игр в трудах отечественных психологов // Социальная психология и общество. 2020. Т. 11. № 1. С. 27–54. DOI:<https://doi.org/10.17759/sps.2020110103>
20. Лысак, И. В. Компьютерная и интернет-зависимость: эволюция подходов к исследованию проблемы / И. В. Лысак // Мир науки, культуры, образования. – 2017. – № 4(65). – С. 206-208.
21. Cerniglia L., Zoratto F., Cimino S., Laviola G., Ammaniti M., Adriani W. Internet Addiction in adolescence: Neurobiological, psychosocial and clinical issues. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 76:174–184. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.024.
22. Mihajlov M, Vejmelka L. Internet Addiction: A Review of the First Twenty Years. *Psychiatr Danub.* 2017 Sep;29(3):260-272. doi: 10.24869/psyd.2017.260. PMID: 28949307.
23. Молчанова, Л. Н. Проблема интернет-зависимости: феноменология, детерминация и диагностика / Л. Н. Молчанова // Региональный вестник. – 2020. – № 4(43). – С. 76-78. – EDN UJCXHQ.
24. Lindenberg K, Kindt S, Szász-Janocha C. Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy-Based Intervention in Preventing Gaming Disorder and Unspecified Internet Use Disorder in Adolescents: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022 Feb 1;5(2):e2148995. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.48995. PMID: 35179587; PMCID: PMC8857686.
25. Schmuck D. Does Digital Detox Work? Exploring the Role of Digital Detox Applications for Problematic Smartphone Use and Well-Being of Young Adults Using Multigroup Analysis. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 2020 Aug;23(8):526-532. doi: 10.1089/cyber.2019.0578. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32354288.
26. Лабзова Ирина Юрьевна Теория самоопределения и её применение в зарубежной образовательной практике // ЧиО. 2017. № 3 (52). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/teoriya-samoopredeleniya-i-eyo-primenenie-v-zarubezhnoy-obrazovatelnoy-praktike> (дата обращения: 16.10.2022).
27. Goslar M, Leibetseder M, Muench HM, Hofmann SG, Laireiter AR. Treatments for internet addiction, sex addiction and compulsive buying: A meta-analysis. *J Behav Addict.* 2020 Apr 1;9(1):14-43. doi: 10.1556/2006.2020.00005. PMID: 32359229; PMCID: PMC8935188.
28. Malinauskas R, Malinauskiene V. A meta-analysis of psychological interventions for Internet/smartphone addiction among adolescents. *J Behav Addict.* 2019 Dec 1;8(4):613-624. doi: 10.1556/2006.8.2019.72. PMID: 31891316; PMCID: PMC7044583.
29. Егоров, А. Ю. Актуальные подходы к терапии интернет-зависимости / А. Ю. Егоров // Вопросы наркологии. – 2021. – № 9(204). – С. 27-42. – DOI 10.47877/0234-0623_2021_09_27. – EDN AQWLWD.
30. Rohrich, Rod J. M.D. So ... Are You Failing the Marshmallow Test? Connecting and Disconnecting in Our Information-Rich World. *Plastic and Reconstructive Surgery*: November 2021 – Volume 148 – Issue 5S – p 90S-93S doi: 10.1097/01.prs.0000794896.06590.d5
31. World Health Organization (2018). International statistical classification of diseases and related health problems (11th Revision). Retrieved from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (дата обращения: 30.09.2022).

References

1. DIGITAL 2022: GLOBAL OVERVIEW REPORT [Elektronnyj resurs] // DATAREPORTAL – Rezhim dostupa: <https://datareportal.com/reports/digital-2022-global-overview-report> (Data obrashheniya: 15.09.2022 god).
2. Mediascope predstavila dannye ob auditorii interneta v Rossii [Elektronnyj resurs] // Mediascope – Rezhim dostupa: https://mediascope.net/news/1209287/?sphrase_id=240532 (Data obrashheniya: 15.09.2022 god).
3. Lisicyna M. D. Dolja pol'zovatelej interneta v Rossii sredi molodezhi priblizilas' k 100 % – Tekst: jelektronnyj // RBK: [sajt]. – URL:https://www.rbc.ru/technology_and_media/12/01/2021/5ffde01e9a79478

- eb5230426 (data obrashhenija: 15.09.2022). Kaltiala-Heino, Riittakerttu; Lintonen, Tomi; Rimpelä, Arja (2004). Internet addiction? Potentially problematic use of the Internet in a population of 12–18 year-old adolescents. *Addiction Research & Theory*, 12(1), 89–96. doi:10.1080/1606635031000098796.
4. Kaltiala-Heino, Riittakerttu; Lintonen, Tomi; Rimpelä, Arja (2004). Internet addiction? Potentially problematic use of the Internet in a population of 12–18 year-old adolescents. *Addiction Research & Theory*, 12(1), 89–96. doi:10.1080/1606635031000098796
5. Derevensky, J. L., Hayman, V., & Lynette, G. (2019). Behavioral addictions: Excessive gambling, gaming, internet, and smartphone use among children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 66(6), 1163–1182. 10.1016/j.pcl.2019.08.008.
6. Lu WH, Chou WJ, Hsiao RC, et al. Correlations of internet addiction severity with reinforcement sensitivity and frustration intolerance in adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder: the moderating effect of medications. *Frontiers in Psychiatry* 2019; 10:268.
7. Seyrek S, Cop E, Sinir H, et al. Factors associated with Internet addiction: cross-sectional study of Turkish adolescents. *Pediatrics International* 2017; 59:218–222.
8. Tsitsika AK, Andrie EK, Psaltopoulou T, et al. Association between problematic internet use, socio-demographic variables and obesity among European adolescents. *The European Journal of Public Health* 2016; 26:617–622.
9. Young, K. Internet Addiction Test (IAT); Stoelting: Wood Dale, IL, USA, 2016.
10. Young, K. S. (1996a). Internet addiction: the emergence of a new clinical disorder. *Cyberpsychol. Behav. Soc. Netw.* 3, 237–244. doi: 10.1007/s10899-011-9287-4
11. Tereshchenko S, Kasparov E. Neurobiological Risk Factors for the Development of Internet Addiction in Adolescents. *Behav Sci (Basel)*. 2019 Jun 14;9(6):62. doi: 10.3390/bs9060062. PMID: 31207886; PMCID: PMC6616486.
12. Perezhogin L.O. Patogeneticheskaja model' zavisimosti ot personal'nogo komp'jutera, videoigr, interneta i mobil'nyh ustrojstv, obespechivajushhih dostup k nemu. *Psihicheskoe zdorov'e* 2020; (4): 11-20. DOI: 10.25557/2074-014X.2020.04.11-20
13. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 28.01.2021 N 2 «Ob utverzhdenii sanitarnyh pravil i norm SanPiN 1.2.3685-21 «Gigienicheskie normativy i trebovanija k obespecheniju bezopasnosti i (ili) bezvrednosti dlja cheloveka faktorov sredy obitaniya» (vmeste s «SanPiN 1.2.3685-21. Sanitarnye pravila i normy...») (Zaregistrovano v Minjuste Rossii 29.01.2021 N 62296).
14. Federal'nyj zakon ot 29.12.2012 № 273-FZ (red. ot 14.07.2022) «Ob obrazovanii v Rossijskoj Federacii» (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.09.2022).
15. Lo CKM, Yu L, Cho YW, Chan KL. A Qualitative Study of Practitioners' Views on Family Involvement in Treatment Process of Adolescent Internet Addiction. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 24;18(1):86. doi: 10.3390/ijerph18010086. PMID: 33374348; PMCID: PMC7795326.
16. Rubin, A. D. Internet-riski v obrazovatel'noj srede i mery ih profilaktiki v vospitatel'nom processe s det'mi / A. D. Rubin, G. E. Gun // *Obrazovanie: resursy razvitija. Vestnik LOIRO*. – 2020. – № 1. – S. 56-60.
17. Trumello C, Vismara L, Sechi C, Ricciardi P, Marino V, Babore A. Internet Addiction: The Role of Parental Care and Mental Health in Adolescence. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 7;18(24):12876. doi: 10.3390/ijerph182412876. PMID: 34948485; PMCID: PMC8700934.
18. Kaess M, Klar J, Kindler J, Parzer P, Brunner R, Carli V, Sarchiapone M, Hoven CW, Apter A, Balazs J, Barzilay S, Bobes J, Cozman D, Gomboc V, Haring C, Kahn JP, Keeley H, Meszaros G, Musa GJ, Postuvan V, Saiz P, Sisask M, Varnik P, Resch F, Wasserman D. Excessive and pathological Internet use – Risk-behavior or psychopathology? *Addict Behav*. 2021 Dec; 123:107045. doi: 10.1016/j.addbeh.2021.107045. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34332272.
19. Kochetkov N.V. Internet-zavisimost' i zavisimost' ot komp'juternyh igr v trudah otechestvennyh psihologov // *Social'naja psihologija i obshhestvo*. 2020. T. 11. № 1. S. 27–54. DOI:https://doi.org/10.17759/sp.2020110103

20. Lysak, I. V. Komp'juternaja i internet-zavisimost': jevoljucija podhodov k issledovaniju problemy / I. V. Lysak // *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*. – 2017. – № 4(65). – S. 206-208. Cerniglia L., Zoratto F., Cimino S., Laviola G., Ammaniti M., Adriani W. Internet Addiction in adolescence: Neurobiological, psychosocial and clinical issues. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 76:174–184. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.024.
21. Cerniglia L., Zoratto F., Cimino S., Laviola G., Ammaniti M., Adriani W. Internet Addiction in adolescence: Neurobiological, psychosocial and clinical issues. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 76:174–184. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.024.
22. Mihajlov M, Vejmelka L. Internet Addiction: A Review of the First Twenty Years. *Psychiatr Danub.* 2017 Sep;29(3):260-272. doi: 10.24869/psyd.2017.260. PMID: 28949307.
23. Molchanova, L. N. Problema internet-zavisimosti: fenomenologija, determinacija i diagnostika / L. N. Molchanova // *Regional'nyj vestnik*. – 2020. – № 4(43). – S. 76-78. – EDN UJCXHQ.
24. Lindenbergh K, Kindt S, Szász-Janocha C. Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy-Based Intervention in Preventing Gaming Disorder and Unspecified Internet Use Disorder in Adolescents: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022 Feb 1;5(2): e2148995. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.48995. PMID: 35179587; PMCID: PMC8857686.
25. Schmuck D. Does Digital Detox Work? Exploring the Role of Digital Detox Applications for Problematic Smartphone Use and Well-Being of Young Adults Using Multigroup Analysis. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 2020 Aug;23(8):526-532. doi: 10.1089/cyber.2019.0578. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32354288.
26. Labzova Irina Jur'evna Teorija samoopredelenija i ejo primenenie v zarubezhnoj obrazovatel'noj praktike // *ChiO*. 2017. № 3 (52). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/teoriya-samoopredeleniya-i-eyo-primenenie-v-zarubezhnoj-obrazovatelnoy-praktike> (data obrashhenija: 16.10.2022).
27. Goslar M, Leibetseder M, Muench HM, Hofmann SG, Laireiter AR. Treatments for internet addiction, sex addiction and compulsive buying: A meta-analysis. *J Behav Addict.* 2020 Apr 1;9(1):14-43. doi: 10.1556/2006.2020.00005. PMID: 32359229; PMCID: PMC8935188.
28. Malinauskas R, Malinauskiene V. A meta-analysis of psychological interventions for Internet/smartphone addiction among adolescents. *J Behav Addict.* 2019 Dec 1;8(4):613-624. doi: 10.1556/2006.8.2019.72. PMID: 31891316; PMCID: PMC7044583.
29. Egorov, A. Ju. Aktual'nye podhody k terapii internet-zavisimosti / A. Ju. Egorov // *Voprosy narkologii*. – 2021. – № 9(204). – S. 27-42. – DOI 10.47877/0234-0623_2021_09_27. – EDN AQWLWD.
30. Rohrich, Rod J. M.D. So ... Are You Failing the Marshmallow Test? Connecting and Disconnecting in Our Information-Rich World. *Plastic and Reconstructive Surgery*: November 2021 – Volume 148 – Issue 5S – p 90S-93S doi: 10.1097/01.prs.0000794896.06590.d5
31. World Health Organization (2018). International statistical classification of diseases and related health problems (11th Revision). Retrieved from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (дата обращения: 30.09.2022).

У.Д. Антипина, С.Н. Алексеева, Е.В. Аммосова

УРОВЕНЬ ОБЩЕГО ИММУНОГЛОБУЛИНА Е У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Аннотация. Приоритетной задачей современной медицины является своевременная диагностика, лечение и профилактика заболеваний. В данной статье проводится изучение уровня общего иммуноглобулина Е у пациентов с аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит и т.д.

Перед авторами была поставлена цель исследовать изменения уровня общего иммуноглобулина Е у пациентов с аллергическими заболеваниями. Проанализированы первичные результаты определения общего IgE методом иммуноферментного анализа.

При анализе первичного результата общего IgE у населения с аллергическим заболеванием в анамнезе (атопический дерматит, аллергический ринит, аллергическая бронхиальная астма и т.д.) нормальный уровень наблюдается у 41 % пациентов; повышенный уровень до 500 МЕ/мл наблюдается у 46 % (у 144 пациентов) и свыше 500МЕ/мл –13 %.

Важное значение при диагностике аллергических реакций 1 типа имеет уровень общего IgE, превышающий максимальные значения (выше 500 МЕ/мл). При других типах аллергических реакций уровень общего IgE может быть повышенным, но не превышает уровня более 500 МЕ/мл даже при остром течении болезни.

Интерпретация изменения общего уровня иммуноглобулина Е наряду с другими данными исследования иммунного статуса может существенно помочь в скрининге аллергических заболеваний. При диагностике повышенного общего уровня иммуноглобулина Е и при раннем подключении профилактических и терапевтических мер существенно можно улучшить состояния больного с atopическими формами аллергии и избежать серьезных осложнений.

Ключевые слова: аллергия, патогенез, бронхиальная астма, atopический дерматит, общий иммуноглобулин Е, лабораторная диагностика.

АНТИПИНА Ульяна Дмитриевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. 677016 г. Якутск, ул. Ойунского, 27, e-mail: uldanti@mail.ru. 89246630135.

ANTIPINA Ulyana Dmitrievna – Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. 677016 Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27, e-mail: uldanti@mail.ru, +79246630135

АЛЕКСЕЕВА Сардана Николаевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии медицинского института, Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосов. 677016 г. Якутск, ул. Ойунского, 27, e-mail: sardana_a@mail.ru, 89248702404.

ALEKSEEVA Sardana Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. 677016 Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27, e-mail: sardana_a@mail.ru, +79248702404.

АММОСОВА Екатерина Васильевна – врач, клинико-иммунологическая лаборатория, консультативно-диагностический центр, ГАУ РС(Я) «Республиканская больница 1 – НЦМ». 677008 г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4, e-mail: katevas.kv@gmail.com, 89141096292.

АММОСОВА Ekaterina Vasilievna – doctor, Clinical and Immunological Laboratory, Consultative and Diagnostic Center, Sakha Republic (Yakutia) Hospital 1 – National Center of Medicine”. 677008 Yakutsk, Sergelyakhskoe shosse, 4, e-mail: katevas.kv@gmail.com, +79141096292.

U.D. Antipina, S.N. Alekseeva, E.V. Ammosova

THE LEVEL OF TOTAL IMMUNOGLOBULIN E IN PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES

Abstract. The priority task for the modern medicine is timely diagnosis, treatment and prevention of diseases. This article examines the level of total immunoglobulin E in patients with allergic diseases such as bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, etc.

The authors set a goal to investigate changes in the level of total immunoglobulin E in patients with allergic diseases. We analyzed the primary results of determining total IgE by enzyme immunoassay.

When analyzing the primary result of total IgE in a population with a history of allergic disease (atopic dermatitis, allergic rhinitis, allergic bronchial asthma, etc.), normal levels were observed in 41 % of patients; an increased level was observed in 144 patients up to 500 IU / ml in 46 % and over 500 IU / ml – 13 %.

Important in the diagnosis of type 1 allergic reactions is the level of total IgE, exceeding the maximum values (above 500 IU / ml). In other types of allergic reactions, the level of total IgE may be increased, but does not exceed the level of more than 500 IU / ml, even in the acute course of the disease.

Interpretation of changes in the total level of immunoglobulin E, along with other data from the study of the immune status, can significantly help in screening for allergic diseases. When diagnosing an increased general level of immunoglobulin E and with early involvement of preventive and therapeutic measures, it is possible to significantly improve the condition of a patient with atopic forms of allergy and avoid serious complications.

Keywords: allergy, pathogenesis, bronchial asthma, atopic dermatitis, total immunoglobulin E, laboratory diagnostics.

Введение.

За последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа аллергических заболеваний, связанных с развитием и изменением экологии современного мира.

Статистика показывает, что аллергические заболевания занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости во всех возрастных группах. В России, по официальной статистике 2019 г., этим заболеваниям подвержены от 10 до 15 % населения (в зависимости от региона), в Москве число больных достигает 16 – 17 % [1, 2]. Результаты изучения заболеваемости и распространенности аллергических болезней в разных странах свидетельствуют о том, что в настоящее время эти болезни поражают до 20 – 40 % населения Земли [2].

Своевременная диагностика и проведение определенных клинических исследований аллергических заболеваний, как правило, уменьшает число больных, рецидивов и осложнений, а также актуальна для прогнозирования течения болезни и подбора адекватной терапии [1].

Одним из скрининг-исследований аллергических заболеваний является лабораторное определение уровня общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови.

Определение уровня общего IgE проводят только количественно, в т.ч. методом иммуноферментного анализа (ИФА), и выражают в международных единицах на литр (мЕ/л) или кило Единиц на литр (кЕ/л) (kilo international units per liter (kIU/L), согласно стандартам 75/502 IgE ВОЗ. Для пересчета на массу тела используют коэффициент 2,4 (1 kIU/L=2,4 мкг/л). По сравнению с постановкой кожных проб измерение уровня общего IgE является привлекательной альтернативой, поскольку на анализ не влияют никакие факторы (прием препаратов, дермографизм, активность заболевания и др.). Как прогностический фактор риска развития атопии и/или бронхиальной астмы (БА) не рассматривается также уровень общего IgE в пуповинной крови, на продукцию которого влияют генетические (наследственная отягощенность атопией), экологические факторы (пассивное воздействие табачного дыма, сезон рождения), образ жизни матери (потребление алкоголя/кофеина/табака) и др. [1]

Иммуноглобулин Е, как и другие иммуноглобулины, состоит из двух пар тяжелых и легких полипептидных цепей, примерно по 110 аминокислот в одном домене, имеется наличие четырех константных доменов Ce1, Ce2, Ce3, Ce4.

Особенностями иммуноглобулина Е является то, что у людей с наследственной предрасположенностью он синтезируется значительно больше при аллергических болезнях. В сравнении с другими антителами у практически здоровых лиц содержание иммуноглобулина Е самое низкое.

Уровень иммуноглобулина Е в сыворотке крови возрастает постепенно до подросткового возраста, далее в пожилом возрасте снижается.

IgE можно обнаружить в организме человека уже на 11-й неделе внутриутробного развития. У детей первых 7 дней жизни в плазме крови и слюне общий IgE определяется в очень низких количествах или вовсе отсутствует. В дальнейшем у здоровых детей средний уровень сывороточного общего IgE постепенно увеличивается к возрасту от 6 – 10 до 15 лет (максимальная концентрация – до 200 мЕ/л), а после 20 лет и до 40 лет начинает снижаться, достигая минимума к 60 – 75 годам жизни. [3]

Продолжительность существования в сыворотке крови составляет 2 – 3 дня, так как имеет высокую скорость катаболизма и самую меньшую скорость синтеза примерно 2,3 мкг/кг в сутки.

Уникальность этого иммуноглобулина в том, что он связывается с рецепторами тучных клеток и базофилов кожи и слизистых оболочек, имеющих значительное количество высокоаффинных рецепторов – Fcε RI (рецепторы для Fc области ε цепи иммуноглобулина Е), которые способны связать от пяти тысяч до сорока тысяч молекул. Таким образом, при патогенезе аллергических реакций атопического типа участие иммуноглобулина Е несомненно [4].

В дальнейшем при прикреплении к ним специфического антигена происходит последовательные реакции по высвобождению медиаторов аллергии, приводящие к аллергии немедленного типа. В большей степени выделяются из клеток-мишеней первого (гистамин, гепарин, фактор хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, лейкотриены и простагландины) и второго порядка (катионные белки, лизосомальные ферменты, пероксидаза, гистаминаза, арилсульфатаза) клеточные медиаторы. Редко и чаще при анафилаксии образуются гуморальные медиаторы (кинины, белки системы комплимента, факторы свертывания крови). Клиническая картина аллергии I типа выражается в основном реакцией со стороны сосудов, бронхов, клеток, что проявляется повышением проницаемости капилляров с последующим отеком тканей, гиперемией, бронхоспазмом, снижением сосудистого тонуса и артериального давления. Наиболее распространенными клиническими прототипами являются атопическая форма бронхиальной астмы, поллинозы, крапивница, атопический дерматит.

Кроме этого данный иммуноглобулин Е участвует в защитном противогельминтном иммунитете из-за перекрестного связывания его с гельминтным антигеном (аскариды, токсоплазмы, нематоды, эхинококки, трихинеллы и другие).

Патогенез других типов аллергических реакций не предполагает участие иммуноглобулинов Е, но могут быть случаи повышения его из-за сбоя работы иммунной системы, имеющей семейную наследственную отягощенность.

Тест на уровень общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови используют при выявлении аллергии. Для более детального поиска причины аллергии необходимо использовать в диагностике уровень специфического иммуноглобулина Е.

По современным представлениям определение уровня общего IgE наиболее информативно в трех случаях: 1) для исключения первичных иммунодефицитов (хотя не при всех видах первичных иммунодефицитов изменяется уровень общего IgE); 2) для диагностики и оценки течения аллергического бронхолегочного аспергиллеза; 3) для подбора дозы омализумаба при

лечении больных с тяжелой БА. Для первых двух состояний, как правило, характерно существенное изменение уровней общего IgE (чаще в сторону повышения) [3].

Высокое содержание в крови общего IgE наблюдается при многих аллергических заболеваниях, обусловленных IgE-антителами (аллергический ринит, экзогенная бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергическая гастроэнтеропатия, системная анафилаксия, крапивница, ангионевротический отек и др.) [5]. Повышение имеет место при аллергическом бронхопульмональном аспергиллезе, генетически детерминированных иммунодефицитах – синдромах Джоба, Вискотта – Олдриджа, Джорджи и др [5].

Цель: исследовать изменения уровня общего иммуноглобулина Е у пациентов с аллергическими заболеваниями.

Материал и методы исследования.

Настоящая работа проводилась в учебно-научной клинικο-диагностической лаборатории клиники медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова (МИ СВФУ). В работе использованы ретроспективные данные отчетной документации с 2018 по 2022 гг. Для анализа уровня общего IgE за период с 2018 г по 2022 гг. были взяты первичные результаты 243 человек из числа прикрепленного населения с аллергическим заболеванием в анамнезе (атопический дерматит, аллергический ринит, аллергическая БА и т.д.), а также их медицинские карты.

Взятие крови производилось по международным правилам с использованием «Информированного согласия» лиц, проходящих расширенный медицинский осмотр по данным заболеваниям. Количество мужчин и женщин среди обследованных примерно было равным, национальная принадлежность не учитывалась, по возрастной группе – от 21 до 35 лет (пациентами являются в основном студенты СВФУ).

Забор крови производили из локтевой вены натошак после 10-12-часового периода ночного голодания. Пробы крови исследованы в течение 1 – 3 суток от момента взятия крови с соблюдением требований условия хранения образцов (хранение при температуре от 2 до 8°C не более 3 суток) набором реагентов для количественного определения общего IgE методом иммуноферментного анализа «ДС-ИФА-IgE общий» ООО НПО «Диагностические системы». Исследования проводились на планшетном иммуноферментном анализаторе Stat Fax 4300 (ChroMate) Awareness Technology.

Референсное значение общего иммуноглобулина Е составляет 0-100 МЕ/мл [6].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась посредством использования пакета программ Microsoft Excel XP, определяли средние значения и их ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий между средними значениями показателей оценивали по t-критерию Стьюдента и однофакторному дисперсионному анализу. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

При исследовании изменения уровня общего иммуноглобулина Е у пациентов клиники СВФУ с анализом ретроспективных данных отчетной документации и первичных результатов лабораторного исследования 243 пациентов с аллергическим заболеванием в анамнезе (атопический дерматит, аллергический ринит, аллергическая БА и т.д.) были выявлены следующие данные.

Распределение обследованных по нозологическим формам аллергических заболеваний показало: аллергический ринит и конъюнктивит – 27,9 %, бронхиальная астма – 22,2 %, неуточненная аллергия – 22,2 %, атопический дерматит – 11,5 %, аллергический контактный дерматит – 8,7 %, аллергическая крапивница – 7,5 % (рис. 1).

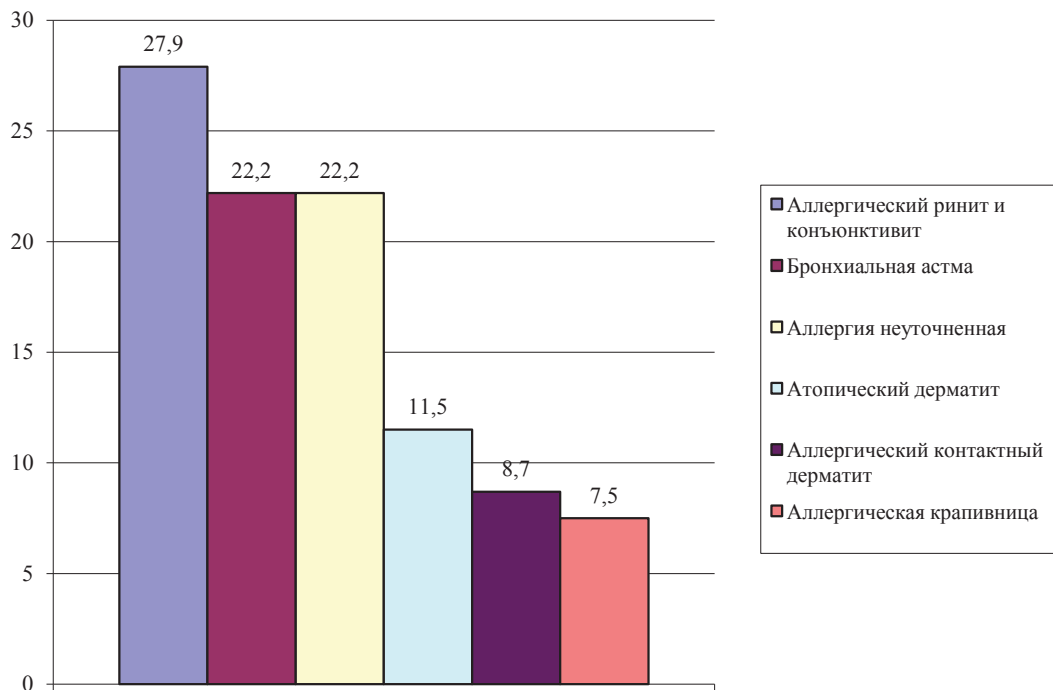


Рис. 1. Нозологические формы аллергических заболеваний

Среди нозологических форм аллергии у обследованного контингента высока доля аллергических реакций, протекающих по первому типу (по классификации Gell и Coombs, 1962), что составило 69,1 %.

Было выявлено, что у обследованного контингента населения с аллергическими заболеваниями уровень общего иммуноглобулина Е в пределах нормы (0-100 МЕ/мл) составил $48,57 \pm 5,9$ МЕ/мл у 99 пациентов (41 %), повышенный уровень значений (от 100 МЕ/мл) наблюдался у 144 пациентов. Повышенный уровень общего иммуноглобулина Е от 100 до 500 МЕ/мл наблюдался у 112 (46 %) и составил в среднем $242,14 \pm 21,32$ МЕ/мл и свыше 500 МЕ/мл ($922,21 \pm 135,15$ МЕ/мл) у 32 пациентов (13 %) (рис. 2).

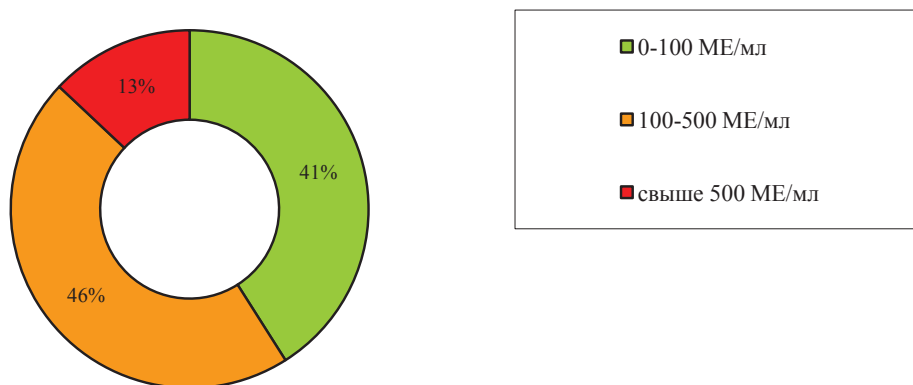


Рис. 2. Доля уровня общего иммуноглобулина Е у пациентов с аллергическими заболеваниями

При изучении зависимости повышенного уровня общего иммуноглобулина Е от нозологии аллергических заболеваний можно проследить, что у группы с повышенным уровнем общего IgE от 100 до 500 МЕ/мл (112 пациентов) наблюдается у 28,6 % ($264,6 \pm 46,5$ МЕ/мл) аллергия

неуточненная и с уточненной формой у 71,4 % ($233,2 \pm 24,05$ МЕ/мл): аллергический ринит и конъюнктивит у 36 (32 %) пациентов, бронхиальная астма – 20 (18 %), аллергический контактный дерматит – 10 (9 %), аллергическая крапивница – 8 (7 %), атопический дерматит – 6 (5,4 %) (рис. 3; табл. 1). У группы с уровнем общего IgE свыше 500 МЕ/мл (32 пациента) преобладает диагноз атопический дерматит – у 37 % ($897,1 \pm 143,3$ МЕ/мл), бронхиальная астма – 32 % (минимальное значение общего IgE в этом ряду составило 667,3 МЕ/мл, максимальное – 2000 МЕ/мл), у остальных диагноз аллергический ринит и конъюнктивит – 31 % ($707 \pm 169,4$ МЕ/мл). Однако средние показатели уровня общего иммуноглобулина Е выше у пациентов с бронхиальной астмой и составляет $1167,2 \pm 355,6$ МЕ/мл.

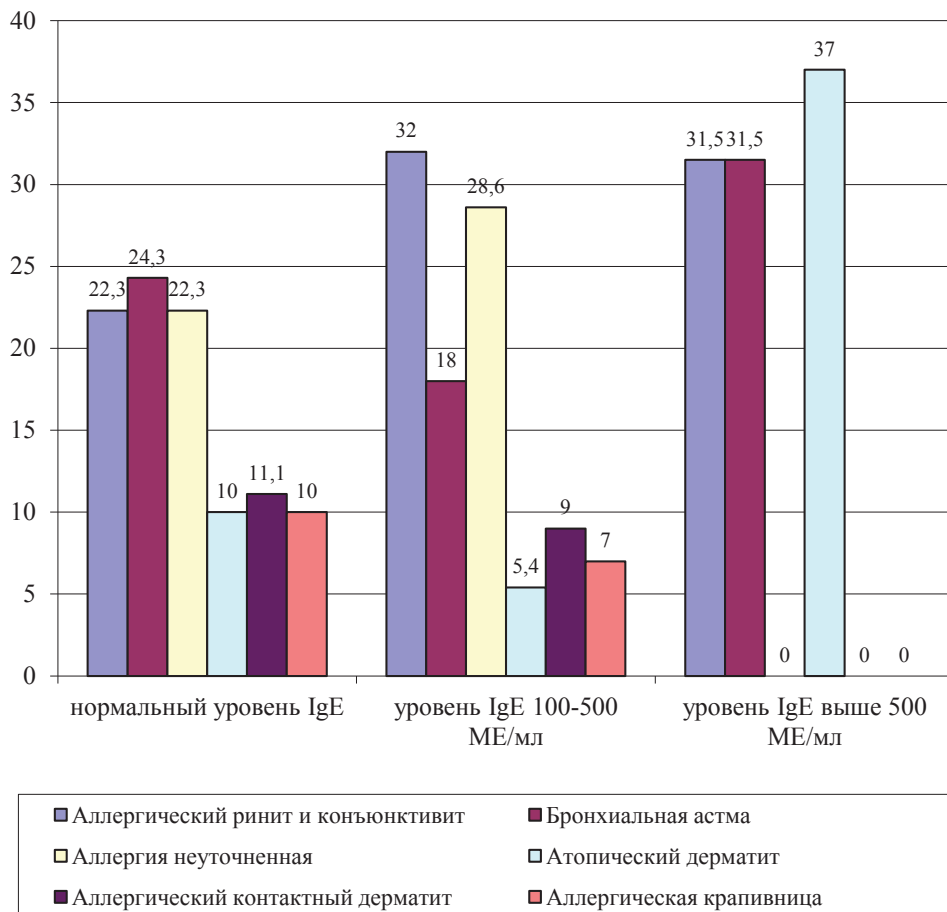


Рис. 3. Сравнительный анализ нозологических форм аллергических заболеваний в зависимости от уровня общего IgE

Таблица 1 – Уровень общего иммуноглобулина Е у пациентов с аллергическими заболеваниями (М±m)

Нозологические единицы	Уровень общего иммуноглобулина Е, МЕ/мл		
	0-99	100 до 500	свыше 500
Аллергический ринит и конъюнктивит	44,4±13,9	209,6±35,3	707±169,4
Бронхиальная астма	60,1±11,9	222,8±44,7	1167,2 ± 355,6
Аллергия неуточненная	48,44±14,8	264,6±46,5	-
Атопический дерматит	43,2±16,14	299,9±118,1	897,1±143,3
Аллергический контактный дерматит	31,4±10,9	274,1±99,1	-
Аллергическая крапивница	54,6±21,5	263,9±77,12	-

У группы с нормальным уровнем общего IgE (99 пациентов) наблюдаются все вышеперечисленные диагнозы, но преобладают аллергический конъюнктивит и ринит ($44,4 \pm 13,9$ МЕ/мл), неуточненная аллергия ($48,44 \pm 14,8$ МЕ/мл), бронхиальная астма ($60,1 \pm 11,9$ МЕ/мл) – у 68 пациентов. Например, при бронхиальной астме некоторые больные имеют сенсибилизацию только к одному определенному антигену, поэтому уровень общего иммуноглобулина Е может быть в пределах нормы, но при этом наблюдается увеличение уровня именно специфического IgE.

Определение уровня общего IgE в сыворотке крови является важным диагностическим маркером аллергических заболеваний, но как показывает анализ литературы, сывороточный уровень общего IgE не всегда коррелирует с активностью аллергических заболеваний.

Существует довольно широкий спектр других заболеваний, при которых может изменяться концентрация общего IgE в крови (чаще в сторону повышения), помимо аллергенсенсибилизации, на синтез IgE влияют очень многие факторы (например, возраст, вирусы, гельминты и др.). В таких случаях надо проводить специфическое определение иммуноглобулинов всех заинтересованных классов.

Заключение.

Таким образом, анализ исследования общего IgE имеет важное значение при диагностике аллергических реакций 1 типа. Уровень общего IgE превышает максимальные значения (выше 500 МЕ/мл) при бронхиальной астме, аллергическом конъюнктивите и рините, atopическом дерматите.

При других типах аллергических реакций уровень общего IgE может быть повышенным, но не превышает уровня более 500 МЕ/мл даже при остром течении болезни, и это не исключает возможности участия IgE-зависимого механизма, так как местный синтез IgE и сенсибилизация тучных клеток могут быть и при отсутствии специфического IgE в кровотоке.

Учитывая ценность лабораторных исследований уровня IgE, не стоит забывать о том, что окончательное заключение и интерпретация лабораторных данных должны быть сделаны только после сопоставления с клинической картиной и данными развёрнутого аллергологического анамнеза.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Москва, 2015г. 28с.
2. Пронина И.В., Поносова В.О., Черемных А.И., Русских И.С. Иммуноглобулин Е и его роль в развитии аллергических реакций // Международный студенческий научный вестник. 2020. № 6. С. 20-21.
3. Брыляева Е.В., Крюков Н.Н., Жестков А.В., Хапман М.Э., Курамшин А.В., Ламзин И.М. Диагностическое значение определения уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов с обструктивными заболеваниями легких // Всероссийская научно- практическая конференция по клиническим разделам в трансфузиологии Трансфузиология XXI века: проблемы, задачи, перспективы развития. Казань. 2012 г. – Режим доступа: https://ulspkdonor.ru/books/?ELEMENT_ID=718 – Загл. с экрана.
4. Войнов В.А. Атлас по патофизиологии / В.А. Войнов – М.: МИА, 2007. – 190 с.
5. Мачарадзе Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE // Педиатрия. 2017. Т 96. № 2. С.121-127.
6. Кострикин Д.С. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения общего иммуноглобулина класса Е (IgE) в сыворотке (плазме) крови «Общий IgE – ИФА» [Электронный ресурс] / Д.С. Кострикин // ООО «ХЕМА». – 2010. Москва. – Режим доступа: <https://labsakha.com/wp-content/uploads/2019/02/Xema-Total-IgE-EIA-Specifications.pdf?189db0&189db0>.

References

1. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike allergicheskikh zabolevanij / Rossijskaja associacija allergologov i klinicheskikh immunologov (RAAKI). Moskva, 2015g. 28s.
2. Pronina I.V., Ponosova V.O., Cheremnyh A.I., Russkih I.S. Immunoglobulin E i ego rol' v razvitii allergicheskikh reakcij // Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik. 2020. № 6. S. 20-21.
3. Bryljaeva E.V., Krjukov N.N., Zhestkov A.V., Hapman M.Je., Kuramshin A.V., Lamzin I.M. Diagnosticheskoe znachenie opredelenija urovnja immunoglobulinov v syvorotke krovi u pacientov s obstruktivnymi zabolevanijami legkih // Vserossijskaja nauchno- prakticheskaja konferencija po klinicheskim razdelam v transfuziologii Transfuziologija XXI veka: problemy, zadachi, perspektivy razvitija. Kazan'. 2012g. – Rezhim dostupa: https://ulspkdonor.ru/books/?ELEMENT_ID=718 – Zagl. s jekrana.
4. Vojnov V.A. Atlas po patofiziologii / V.A. Vojnov – M.: MIA, 2007. – 190 s.
5. Macharadze D.Sh. Sovremennye klinicheskie aspekty ocenki urovnej obshhego i specificheskikh IgE // Pediatrija. 2017. T 96. № 2. S.121-127.
6. Kostrikin D.S. Instrukcija po primeneniju nabora reagentov dlja immunofermentnogo opredelenija obshhego immunoglobulina klassa E (IgE) v syvorotke (plazme) krovi «Obshhij IgE – IFA» [Elektronnyj resurs] / D.S. Kostrikin // ООО «HEMA». – 2010. Moskva. – Rezhim dostupa: <https://labsakha.com/wp-content/uploads/2019/02/Xema-Total-IgE-EIA-Specifications.pdf?189db0&189db0>.

*К.В. Комзин, А.А. Стрекаловская, П.Г. Петрова,
С.С. Паришина, С.Н. Самсонов*

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ВОЗМУЩЕНИЯМИ ГЕОМАГНИТНОГО ФОНА И ОТВЕТОМ СО СТОРОНЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТАНДАРТНЫХ СТАТИСТИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

Аннотация. Целью исследования является разработка методики обработки данных оценки чувствительности сердечно-сосудистой системы человека к возмущениям геомагнитного фона с использованием стандартных методов статистического анализа. Изучались показатели функциональной деятельности сердечно-сосудистой системы (коэффициент симметрии зубца Т) при регистрации ЭКГ-сигнала

КОМЗИН Кирилл Васильевич – ст. преп. каф. гистологии и микробиологии медицинского института ФГАОУ «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Ойунского, 27. E-mail: de_trout@mail.ru

KOMZIN Kirill Vasylyevich – Senior Lecturer, Department of Histology and Microbiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000, Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27. E-mail: de_trout@mail.ru

ПЕТРОВА Пальмира Георгиевна – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии медицинского института ФГАОУ «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Ойунского, 27. E-mail: mira_44@mail.ru

PETROVA Palmira Georgievna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000, Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, ul. Oyunskogo 27. E-mail: mira44@mail.ru

СТРЕКАЛОВСКАЯ Алена Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии медицинского института ФГАОУ «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова. Адрес: 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Ойунского, 27. E-mail: a_strekalovskaya@mail.ru

STREKALOVSKAYA Alena Anatolyevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000, Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, ul. Oyunskogo 27. E-mail: a_strekalovskaya@mail.ru

САМСОНОВ Сергей Николаевич – канд. физ.-мат. наук, ФГБУН «Институт космических исследований и аэронавтики им. Ю.Г. Шафера» Сибирского отделения Российской академии наук, лаборатория магнитосферных частиц. Адрес: 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, пр. Ленина 31. E-mail: s_samsonov@ikfia.ysn.ru

SAMSONOV Sergey Nicolaevich – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Laboratory of Magnetospheric Particles, Yu. G. Shafer Institute of Cosmophysical Research and Aeronomy of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Russia, Yakutsk. Address: 677000, Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, pr. Lenina, 31. E-mail: s_samsonov@ikfia.ysn.ru

ПАРИШИНА Светлана Серафимовна – доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: 1parshinasvetlana@mail.ru

PARSHINA Svetlana Serafimovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Address: 410012, Saratov Oblast, Saratov, ul. Bolshaya Kazachya, 112. E-mail: 1parshinasvetlana@mail.ru

в фазовом пространстве координат. В дальнейшем проводилось сопоставление полученных данных с колебаниями суточного индекса геомагнитной возмущенности. Для оценки связи между изучаемыми параметрами использовали стандартные статистические методы (критерий χ^2 и точный критерий Фишера). Результатом проведенной работы является рабочий и в достаточной степени оригинальный алгоритм обработки данных, позволяющий разграничить людей, чувствительных к возмущениям геомагнитного фона и нечувствительных к этому фактору. В случае, описанном в качестве примера, выявлена статистически значимая связь между наличием геомагнитной возмущенности и отклонениями показателей деятельности сердечно-сосудистой системы от нормальных значений. Предложенный подход может быть использован не только для выявления связи между суточным уровнем геомагнитной возмущенности и показателями работы сердечно-сосудистой системы, но и для решения других подобных задач.

Ключевые слова. Кр-индекс, геомагнитная возмущенность, кардиочувствительность, коэффициент симметрии зубца Т.

*K.V. Komzin, A.A. Strekalovskaya, P.G. Petrova,
S.S. Parshina, S.N. Samsonov*

THE EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN DISTURBANCES OF THE GEOMAGNETIC BACKGROUND AND THE RESPONSE FROM THE CARDIOVASCULAR SYSTEM USING STANDARD STATISTICAL SOLUTIONS

Abstract. The purpose of this work is to present the mechanism of statistical data processing necessary to assess the sensitivity of the human cardiovascular system to geomagnetic disturbances. However, the approach proposed by us can be used not only to identify the relationship between the daily level of geomagnetic disturbance and the performance of the cardiovascular system, but also to solve other similar problems. Materials and methods, namely, standard statistical techniques, such as χ^2 , and Fisher's exact test, allowed us to find the solution necessary to establish the relationship between the level of disturbance of the geomagnetic background (Kp-index) and indicators of the functional activity of the cardiovascular system (T-wave symmetry coefficient), when registering an ECG signal in the phase space of coordinates. This paper considers a case in which the data obtained from the study of the values of the symmetry coefficient of the T wave of an anonymous patient appear, as well as a series of data reflecting fluctuations in the daily index of geomagnetic disturbance recorded daily for 24 days of the study. The result of the work carried out is a working and sufficiently original data processing algorithm that makes it possible to distinguish between people who are sensitive to geomagnetic background disturbances and those who are insensitive to this factor. In the case described as an example in this paper, a significant relationship was found between the presence of geomagnetic disturbance and deviations of the indicators of the activity of the cardiovascular system from normal values, of a functional nature, as evidenced by the significance level $p < 0.05$ obtained for the χ^2 criterion, and the exact criterion Fisher, whose value was 0.04977.

Keywords: Kp-index, geomagnetic disturbance, cardiac sensitivity, T-wave symmetry coefficient.

Введение.

Изучение влияния каких-либо внешних факторов на процессы жизнедеятельности организма человека, безусловно, является одним из главных задач фундаментальной медицинской науки. Одним из направлений этих исследований является изучение влияния гелиогеофизических факторов на сердечно-сосудистую систему и организм человека в целом.

В работах, посвященных методам оценки чувствительности сердечно-сосудистой системы человека к возмущениям геомагнитного фона, в качестве изучаемых факторов чаще фигурируют такие показатели, как Кр-индекс (Кр), который отражает глобальную возмущенность магнитного поля Земли и коэффициент симметрии зубца Т (КСТ), характеризующий функциональное

состояние сердечно-сосудистой системы человека в момент исследования, измеряемый при помощи электрокардиографии в фазовом пространстве координат [4, 5]. Методики, используемые в этих исследованиях, обладают индивидуальным набором преимуществ и недостатков. Например, в работах некоторых авторов был использован метод визуально-графической интерполяции максимумов Кр-индекса и КСТ и с использованием обычных графиков, построенных в двухмерной системе координат, отражающих изменения КСТ и Кр-индекса во времени [2, 3, 6]. Несмотря на простоту и наглядность данной методики, она не позволяет в достаточной мере четко разграничить кардиочувствительных людей и некардиочувствительных. В качестве решения данной задачи в работах других авторов был предложен автоматизированный алгоритм обработки данных КСТ и Кр-индекса, основанный на оценке среднего расстояния между максимумами КСТ и Кр-индекса, на графиках временной зависимости [7]. По сравнению с предыдущей методикой, данный подход имеет ряд явных преимуществ, например, позволяет четко разграничить наличие и отсутствие кардиочувствительности у обследуемого. Алгоритм данной методики реализован в виде отдельной компьютерной программы, интерфейс которой позволяет выполнить в том числе и пакетную обработку. Однако имеются и недостатки, среди которых одним из главных является крайне высокая чувствительность к пропущенным значениям. Кроме того, организовать непрерывное и ежедневное исследование показателей работы сердечно-сосудистой системы добровольцев в течение всего периода исследования (два месяца) на практике затруднительно.

В предыдущих работах авторского коллектива было описано отражающее реакцию сердечно-сосудистой системы на возмущения геомагнитной обстановки в околоземном космическом пространстве явление, названное термином «кардиочувствительность» [1, 2, 3]. Целью данного исследования является разработка методики обработки данных оценки чувствительности сердечно-сосудистой системы человека к возмущениям геомагнитного фона с использованием стандартных методов статистического анализа.

Материалы и методы.

Определение чувствительности к геомагнитным возмущениям проводилось путем сопоставления максимумов геомагнитной возмущённости (Кр-индекс) с максимумами значений коэффициента симметрии зубца Т(КСТ). Одним из преимуществ такого подхода является относительно невысокая чувствительность к пропущенным значениям.

Доброволец, результаты исследования которого были использованы в качестве примера для данной работы, дал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Возраст – 35 лет, пол – мужской. В течение 24 дней при помощи аппаратно-программного комплекса «Фазаграф» ежедневно регистрировалась ЭКГ с целью оценки функциональных характеристик процессов реполяризации миокарда и определения значения коэффициента симметрии зубца Т [4,5].

Данные о характеристиках геомагнитной возмущённости были предоставлены лабораторией магнитосферных частиц института космофизических исследований и аэронавтики им. Ю.Г. Шафера СО РАН (г. Якутск).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера с использованием программного комплекса Microsoft Excel.

Результаты исследования.

Рассмотрим особенности обработки данных о реакции сердечно-сосудистой системы человека на возмущения геомагнитного фона по предлагаемой методике на примере показателей добровольца А. За 24 дня (1.03.2018 – 30.04.2018) наблюдения был получен ряд значений КСТ (синие точки на графике) и значения Кр-индекса (желтая кривая на графике) обозначенные на рис. 1. Для наглядности данные были сокращены и скорректированы, однако реальные данные, полученные в результате применения данной методики, отличаются лишь размером выборки и выраженностью эффекта.

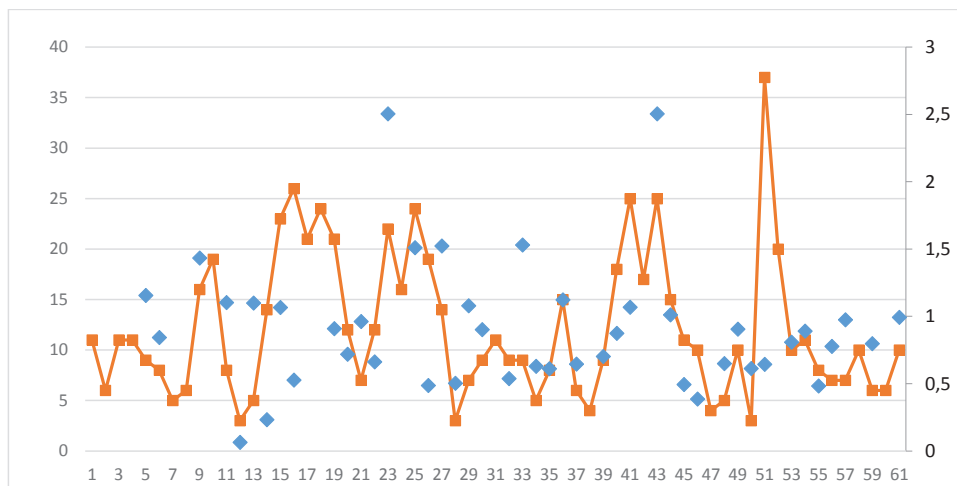


Рис. 1. Значения КСТ и Кр-индекса, полученные на протяжении всего периода исследований

Так как нас интересует взаимосвязь между наличием ответа со стороны сердечно-сосудистой системы и геомагнитной возмущенностью без учета меры этих явлений, мы можем представить данные в виде двух рядов независимых дихотомических переменных. Например, при наличии возмущенности со стороны геомагнитной обстановки – данный день обозначается как «1», нет возмущенности – «0». «Возмущенным» – в рамках данного алгоритма считается день, в который выполняется следующие условия:

$$(1) A_n > 0$$

$$(2) A_{n-1} < A_n > A_{n+1};$$

$$(3) A_{n-1} - A_{n-2} > |A_n - A_{n-1}| < A_n - A_{n+1} \text{ и } A_n - A_{n-1} > |A_{n+1} - A_n| < A_{n+1} - A_{n+2},$$

где A – значение Кр-индекса в наблюдаемый день.

Обоснованность условий (1) и (2) – очевидна, обоснованность условия (3) объясняется необходимостью распознавать возмущения, продолжающиеся в течение двух и более дней. Степень интенсивности геомагнитных возмущений в расчет не бралась, так как целью данного этапа исследования являлось выявление факта чувствительности к геомагнитным возмущениям, однако данный аспект может стать предметом изучения в рамках последующих исследований.

Визуально выполнение вышеупомянутых условий будет выглядеть так (рис. 2).

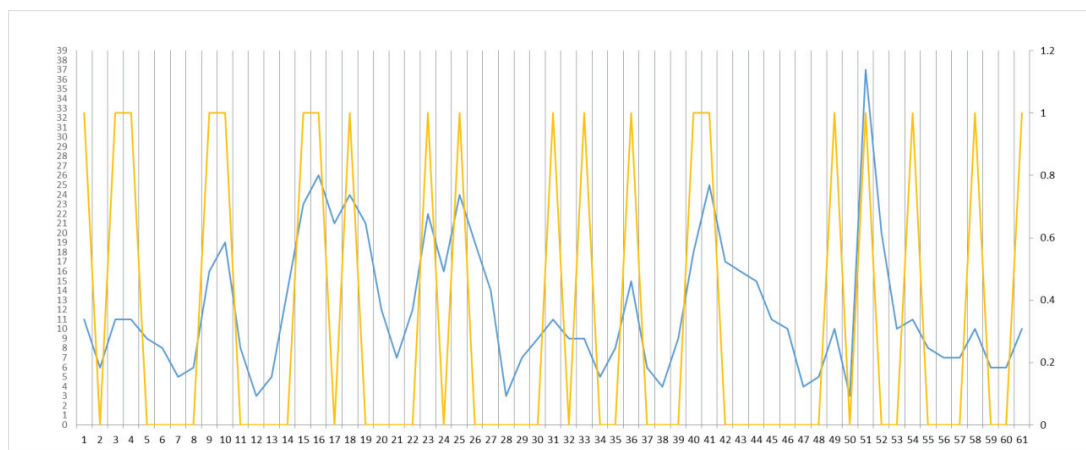


Рис. 2. График, отражающий изменения Кр-индекса в течение периода наблюдений (темная синяя линия), и области возмущенности, вычисленные в соответствии с заданными условиями (1), (2) и (3) (желтая светлая линия)

Полученные сведения о наличии или отсутствии возмущенности геомагнитной обстановки можно представить в виде ряда бинарных значений (табл. 1), где условно «возмущенный» день обозначается – «1», а условно «невозмущенный» – «0».

Таблица 1 – Фрагмент ряда значений наличия или отсутствия возмущенности в первые 24 дня исследования, полученный в результате преобразования ряда точных значений Кр-индекса

Возму- щенность	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0
Кр- индекс	11	6	11	11	9	8	5	6	16	19	8	3	5	14	23	26	21	24	21	12	7	12	22	16
День исследо- вания	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24

То же самое касается ответа со стороны сердечно-сосудистой системы (КСТ). Если в рассма- триваемый день имеется значение КСТ, которое превосходит в численной мере значения обоих соседних дней, то значение КСТ в наблюдаемый день рассматривается как максимум. Если пациент пропустил день исследования, то значение Кр-индекса в этот день так же не участвует в расчетах. Если пациент пропустил день исследования, который предшествует изучаемому, тогда нам приходится ориентироваться на последующий. Если пропущен последующий – то на предыдущий. Если отсутствуют и последующее, и предыдущее, тогда значение наблюдаемого дня сравнивается со средним значением всего ряда. Формулы этих условий можно представить в следующем виде:

$$(1) R_n > 0;$$

$$(2) \text{ Если } R_n > 0, R_{n-1} > 0 \text{ или } R_{n+1} > 0; \text{ и выполняется } R_{n-1} < R_n > R_{n+1}, \text{ то } R_n \text{ – является максимумом;}$$

$$(3) \text{ Если } R_n > 0, R_{n-1} = 0 \text{ и } R_{n+1} = 0; \text{ и выполняется } R_n > \sum_n / n, \text{ то } R_n \text{ – является максимумом,}$$

где R_n – значение КСТ, наблюдаемое в рассматриваемый (n) день.

Полученные сведения о наличии или отсутствии максимумов КСТ в определенные дни ис- следования также можно представить в виде ряда бинарных значений и наложить их на данные, полученные в результате предыдущего шага (табл. 2).

Таблица 2 – Фрагмент ряда значений наличия или отсутствия возмущенности в первые 24 дня исследования, полученный в результате преобразования ряда точных значений Кр-индекса и коэффициента симметрии зубца Т

Кр- индекс	11	6	11	11	9	13	5	6	16	19	8	3	16	14	23	26	21	24	21	12	7	12	22	16
Возму- щенность	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0
Макси- мум КСТ	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
Совпаде- ния КСТ и возму- щенность	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0
КСТ					0. 62	0. 82	0. 73	0. 89	0. 66		0. 80	0. 76	0. 78	0. 80	1. 01	0. 77		0. 80	0. 61	1. 11	0. 78	0. 71	0. 75	
День ис- следова- ния	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24

Обратим внимание на первые четыре значения в строке «возмущенность», они равны нулю и не учитываются в расчетах, так как значения КСТ в эти дни отсутствуют по причине пропусков этих дней пациентом. Таким образом, из 24 имеющихся наблюдений обработаны будут 17. Наряду с этим следует отметить, что если обратить внимание на график изображенный на рис. 4, то можно увидеть, что данный алгоритм учитывает за возмущенное состояние только вершину(ы) пиков формируемых кривой, отражающей изменения Кр-индекса, следовательно момент предшествующий этому состоянию учитывается как «0», однако если учесть общие закономерности адаптации организма к различным факторам окружающей среды и вместе с тем, рассматривая колебания КСТ в качестве адаптационного ответа сердечно-сосудистой системы, на наш взгляд, справедливо будет ожидать максимум КСТ либо в момент подъема Кр-индекса, то есть в день исследования, предшествующий тому, где наблюдался сам максимум Кр-индекса, либо в день самого максимума. Именно поэтому в девятой точке в строке «Совпадение КСТ и возмущенность» стоит единица, обозначающая наличие совпадения. Вышеописанную информацию можно представить в виде графика (рис. 3).

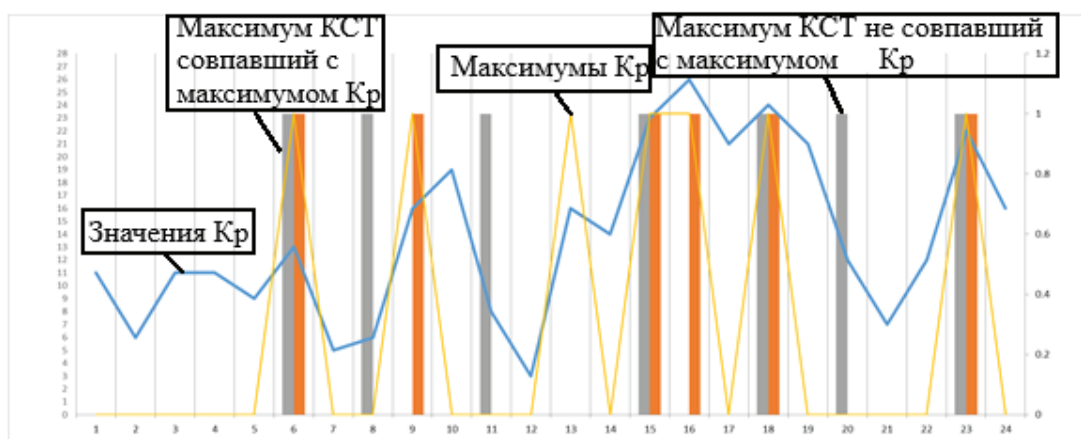


Рис. 3. График отражающий точки совпадения максимумов КСТ с максимумами геомагнитной возмущенности

Итак, после вышеупомянутых действий нами получены два ряда независимых порядковых переменных, наличие связей между которыми нам требуется установить при помощи стандартных статистических методов, а именно ряд «возмущенность» и ряд «максимумов КСТ», однако этот ряд можно заменить на «Совпадения КСТ и возмущенности», который в свою очередь учитывает совпадение реакции сердечно-сосудистой системы на подъем Кр-индекса, ещё не достигшего максимального значения. Для выявления связи между двумя рядами независимых дихотомических порядковых переменных используется метод таблиц сопряженности 2x2 и статистика Хи-квадрат [8], однако с учетом малого количества ($n < 5$) наблюдений в какой-либо ячейке таблицы рекомендуется использовать точный критерий Фишера [8]. Таблица сопряженности в таком случае будет иметь следующий вид (табл. 3):

Таблица 3 – Таблица сопряженности 2x2 для значений, полученных после обработки первых 24 дней исследования для пациента А

Геомагнитная обстановка	Есть максимум КСТ	Нет максимума КСТ	Итого
Есть возмущенность	6	1	A+B=7
Нет возмущенности	3	7	C+D=10
Всего	A+C=9	B+D=8	N=17

В результате расчетов данной таблицы сопряженности получаем следующие данные (табл. 4):

Таблица 4 – Статистические критерии, вычисленные для таблицы сопряженности 2x2 для значений, полученных после обработки первых 24 дней исследования для пациента А (из таблицы 3)

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	5,130	0,024
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	5,549	0,019
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0,04977	$p < 0,05$

Значение точного критерия Фишера для данной выборки оказалось равным 0,04977, что меньше, чем критический уровень значимости $p=0,05$, что в свою очередь позволяет отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии взаимосвязи между изучаемыми признаками «возмущенность» и «КСТ» при критическом уровне значимости $p=0,05$ (табл. 4). Исходя из этого можно сделать вывод о наличии у пациента А. чувствительности к геомагнитным возмущениям (наличие «кардиочувствительности»). Если значение точного критерия Фишера оказывается больше, чем 0,05, то нулевая гипотеза в отношении взаимосвязи между «возмущенностью» и «КСТ» принимается, что говорит об отсутствии чувствительности субъекта к геомагнитной возмущенности (отсутствии «кардиочувствительности»). Также следует отметить, что статистика, основанная на критерии Хи-квадрат, позволяет оценить не только наличие взаимосвязи между изучаемыми признаками, но и силу этой взаимосвязи при помощи критерия ϕ (фи). В данном случае критерий ϕ равен 0,549, что согласно рекомендациям Rea&Parker интерпретируется как «относительно сильная взаимосвязь». Для оценки силы взаимосвязи могут быть использованы и другие статистические критерии, такие как коэффициент сопряженности Пирсона или критерий Чупрова, также отношение шансов и относительный риск, что в дальнейшем может быть использовано для оценки степени чувствительности к геомагнитным возмущениям. Однако в рамках данного этапа работы таких задач перед нами не стояло, и мы сочли достаточным ограничиться лишь установлением факта чувствительности.

Заключение.

Результатом проведенной работы является рабочий и в достаточной степени оригинальный алгоритм обработки данных, позволяющий разграничить людей, чувствительных к возмущениям геомагнитного фона и нечувствительных к этому фактору. В описанном в данной работе случае выявлена статистически значимая связь между наличием геомагнитной возмущенности и отклонениями показателей деятельности сердечно-сосудистой системы от нормальных значений. Подход, описанный в рамках данной статьи, пригоден и для любых других похожих ситуаций, при которых нужно выявить связь между двумя явлениями, имеющими непрерывный характер и наблюдаемыми в течение определенного промежутка времени.

Литература

1. Самсонов С.Н., Клейменова Н.Г., Козырева О.В., Петрова П.Г. Влияние космической погоды на заболевания сердечно -сосудистой системы человека в субавроральных широтах // Геофизические процессы и биосфера. Т.12. № 4. С.67-80. 2013.
2. Петрова П.Г., Стрекаловская А.А., Комзин К.В. Глава 2. Реакция организма человека на внешние возмущения/ Биотропное воздействие космической погоды. Под ред.М.В. Рагульской. М.: ИЗМИРАН, 2010. С. 312.
3. Самсонов С.Н., Петрова П.Г., Соколов В.Д., Стрекаловская А.А., Макаров Г.А., Иванов К.И. Гелио-геофизическая возмущенность и обострения сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. 2005. № 14. С. 18-22.

4. Файнзильтберг Л.С. Основы фазографии. – Киев: Освита України, 2017. – 264 с.
5. Файнзильтберг Л.С. ФАЗАГРАФ® – эффективная информационная технология обработки ЭКГ в задаче скрининга ишемической болезни сердца // Клиническая информатика и телемедицина. – 2010. – Т. 6. – Вып. 7. – С. 22-30.
6. Sergey N. Samsonov, Veronika I. Manykina, Natalia G. Kleimenova, Svetlana S. Parshina, Alena A. Strekalovskaya, Palmira G. Petrova The helio-geophysical storminess health effects in the cardio-vascular system of a human in the middle and high latitudes Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960), 69 (3), pp. 537-541, 2016.
7. Молчанов В.А., Самсонов С.Н., Паршина С.С., Петрова П.Г., Стрекаловская А.А. Методика исследования синхронизации параметров сердечно-сосудистой системы человека с параметрами космической погоды с применением компьютерных технологий // Информационные технологии и математическое моделирование (ИТММ-2019) Материалы XVIII Международной конференции имени А.Ф. Терпугова. 2019. – Томск: Издательство научно-технической литературы, 2019. – С. 347-351.
8. Гржибовский, А.М. Анализ биомедицинских данных с использованием пакета статистических программ SPSS: учебное пособие /А.М. Гржибовский, Т.Н. Унгурияну. – Архангельск: Издательство Северного государственного медицинского университета, 2017. – 293 с.

References

1. Samsonov S.N., Kleimenova N.G., Kozyreva O.V., Petrova P.G. Influence of space weather on the diseases of the cardiovascular system in the sub-auroral latitudes // Geophysical processes and biosphere. Vol. 12. No. 4. P. 67-80. 2013.
2. Petrova, P.G., Strekalovskaya A.A., Komzin K.V. Chapter 2. The reaction of the human body to external perturbations/ Biotropic effects of space weather. Edited by M. V. Ragulskaya. Moscow: IZMIRAN, 2010. p. 312.
3. Samsonov S.N., Petrova P.G., Sokolov V.D., Strekalovskaya A.A., Makarov G.A., Ivanov K.I. Heliogeophysical perturbation and exacerbations of cardiovascular diseases / / Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov. Stroke. 2005. No. 14. pp. 18-22.
4. Feinsilberg L.S. Fundamentals of phasography. – Kiev: Osvida Ukrainy, 2017. – 264 p.
5. Feinsilberg L.S. PHASAGRAF ® – an effective information technology for ECG processing in the task of screening for coronary heart disease / / Clinical Informatics and telemedicine. – 2010. – Vol. 6. – Issue 7. – p. 22-30.
6. Sergey N. Samsonov, Veronika I. Manykina, Natalia G. Kleimenova, Svetlana S. Parshina, Alena A. Strekalovskaya, Palmira G. Petrova The helio-geophysical storminess health effects in the cardio-vascular system of a human in the middle and high latitudes Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960), 69 (3), pp. 537-541, 2016.
7. Molchanov V.A., Samsonov S.N., Parshina S.S., Petrova P.G., Strekalovskaya A.A. Methodology for studying the synchronization of parameters of the human cardiovascular system with the parameters of space weather using computer technologies / / Information technologies and mathematical modeling (itmm-2019) Materials of the XVIII International Conference named after A.F. Terpugov. 2019. – Tomsk: Publishing House of scientific and technical literature, 2019. – pp. 347-351.
8. Grzhibovsky, A.M. Analysis of biomedical data using the SPSS statistical software package: textbook /A.M. Grzhibovsky, T.N. Unguryan. – Arkhangelsk: Publishing House of the Northern State Medical University, 2017. – 293 p.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ. Номер проекта 18-415-140002 p_a.

*И.В. Майбородин, А.И. Шевела, М.Е. Рягузов,
Р.В. Маслов, Е.Л. Лушников*

ПЕРСПЕКТИВЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Аннотация. Проведен анализ собственных публикаций, посвященных изучению клеточных технологий. Обнаружено, что в некоторых случаях мультипотентные стромальные клетки (МСК) усиливают склероз и сами могут явиться причиной развития соединительной ткани. Является актуальным применение МСК для ускорения развития сосудов грануляционной ткани, так как МСК сами непосредственно участвуют в ангиогенезе, дифференцируясь в клетки сосудистых оболочек. После хирургических операций это может способствовать более быстрому очищению раны от детрита и более раннему началу репаративных процессов. Нами не было обнаружено дифференцирования инъецированных МСК в высокоспециализированные клетки органных структур. Введенные МСК, а также их детрит из тканей фагоцитируются макрофагами, которые мигрируют в регионарные лимфатические узлы, в абсорбции МСК, попавших в кровь, принимают участие паравазальные фагоциты. Также возможно распространение введенных локально в ткани МСК в легкие и далее по всему организму. Отмечена возможность элиминации детрита МСК наружу через альвеолы легких, но не было найдено элиминации МСК через печень, почки и селезенку. В качестве побочных эффектов МСК мы зарегистрировали только прогрессирование восходящей инфекции мочевых путей: в почках экспериментальных животных после инъекции МСК в паховую область, что, скорее всего, обусловлено иммуномодуляторным эффектом клеточной терапии.

Ключевые слова: мультипотентные стволовые клетки, регенерация, ангиогенез, элиминация стволовых клеток, деструкция стволовых клеток, иммуномодуляторный эффект клеточной терапии, осложнения применения стволовых клеток, макрофаги, флюоресценция, световая микроскопия

МАЙБОРОДИН Игорь Валентинович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной биологии и цитологии Института молекулярной патологии и патоморфологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Адрес: Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2; тел. +7(383)27495807; e-mail: director@frcftm.ru <http://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

MAIBORODIN Igor Valentinovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Cell Biology and Cytology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Address: 630117, Russia, Novosibirsk, ul. Timakova, 2; tel. +7(383)27495807; e-mail: director@frcftm.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

ШЕВЕЛА Андрей Иванович – д.м.н., профессор, заведующий отделом «Центр новых медицинских технологий» ИХБФМ СО РАН. Адрес: Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 8; тел. +7(383)3635151; e-mail: niboch@niboch.nsc.ru <http://orcid.org/0000-0002-3164-9377>

SHEVELA Andrey Ivanovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department “Center for New Medical Technologies”, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Address: 630090, Russia, Novosibirsk, Acad. Lavrentieva, 8; tel. +7(383)3635151; e-mail: niboch@niboch.nsc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3164-9377>

I.V. Maiborodin, A.I. Shevela, M.E. Ryaguzov, R.V. Maslov, E.L. Lushnikova

THE PROSPECTS AND LIMITATIONS OF APPLYING CELL TECHNOLOGIES IN REGENERATIVE MEDICINE

Abstract. A survey of personal publications on cellular technology researches for the past 10 years was made. It was found that in some cases, multipotent stem cells (MSCs) stimulate sclerosis and can cause the development of connective tissue. The application of MSCs for acceleration of the development of granulation tissue vessels is indicated, since MSCs are directly involved in angiogenesis by differentiation into vascular wall cells; this can contribute to a faster clearance of detritus from the wound and an earlier onset of repair processes after surgeries. Despite the literature data, no differentiation of the injected MSCs into highly specialized cells of organ structures was observed. Injected MSCs, as well as their detritus, are phagocytized from tissues by macrophages, which migrate to regional lymph nodes; perivascular phagocytes take part in the absorption of MSCs from the bloodstream. MSCs locally administrated into tissues may spread into lungs and then throughout the body. The possibility of MSC detritus elimination through the pulmonary alveoli outside was noted, but contrary to the literature, the MSC elimination through the liver, kidneys and spleen was not found. The only side effect of MSCs that we have recorded is the progression of ascending urinary tract infection in rat kidneys after the injection of MSCs into the inguinal area, which is most likely associated with the immunomodulatory effect of cell therapy.

Keywords: multipotent stem cells, regeneration, angiogenesis, elimination of stem cells, destruction of stem cells, immunomodulatory effect of cell therapy, complications of stem cell use, macrophages, fluorescence, light microscopy.

РЯГУЗОВ Максим Евгеньевич – к.м.н., научн. сотрудник лаборатории управления здоровьем ИХБФМ СО РАН. Адрес: Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 8; тел. +7(383)3635151; e-mail: niboch@niboch.nsc.ru <https://orcid.org/0000-0002-5279-3650>

RYAGUZOV Maxim Evgenievich – Candidate of Medical Sciences, researcher, Laboratory of Health Management, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 630090, Russia, Novosibirsk, Acad. Lavrentieva, 8; tel. +7(383)3635151; e-mail: niboch@niboch.nsc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5279-3650>

МАСЛОВ Роман Владимирович – к.м.н., научн. сотрудник лаборатории клеточной биологии и цитологии Института молекулярной патологии и патоморфологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Адрес: Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2; тел. +7(383)27495807; e-mail: director@frcftm.ru <http://orcid.org/0000-0003-4472-859x>

MASLOV Roman Vladimirovich – Candidate of Medical Sciences, researcher, Laboratory of Cell Biology and Cytology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Address: 630117, Russia, Novosibirsk, ul. Timakova, 2; tel. +7(383)27495807; e-mail: director@frcftm.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4472-859x>

ЛУШНИКОВА Елена Леонидовна – д.б.н., профессор, директор Института молекулярной патологии и патоморфологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Адрес: Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2; тел. +7(383)27495807; e-mail: director@frcftm.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3269-2465>.

LUSHNIKOVA Elena Leonidovna – Doctor of Biological Sciences, Professor, Director of the Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Address: Russia, 630117, Novosibirsk, ul. Timakova, 2; tel. +7(383)27495807; e-mail: director@frcftm.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3269-2465>

Введение.

Попытки воздействия на регенерацию с использованием мультипотентных стромальных (МСК) или стволовых клеток показывают переменные и противоречивые результаты. Общее мнение сходится на том, что повышение уровня контроля и эффективности доставки трансплантированных МСК в необходимый участок тела может улучшить успешность лечения. Прогресс терапии стволовыми клетками движется к клиническим испытаниям в различных областях медицины. Тем не менее, перевод клеточной терапии в практическую медицину привел к необходимости разработки методов отслеживания МСК, изучения их миграции, локализации, результативности приживления после трансплантации и взаимодействия с микроокружением мишеней в организме.

МСК оказывают разнообразные биологические эффекты, влияя на ткани реципиента посредством механизмов, которые требуют нахождения этих клеточных элементов в непосредственной близости от области повреждения.

Оценка биораспределения МСК важна для определения доставки клеток до ткани-мишени и времени, в течение которого эти клеточные элементы находятся в каждой области, что является необходимым для установления длительности полученных результатов. Факторы, влияющие на это взаимодействие, включают источник МСК, условия культивирования *in vitro*, путь введения и специфические проблемы, относящиеся к характеру патологического процесса. Понимание этих моментов может создать стратегии для изменения распространения и перспектив выживания МСК, что, по-видимому, усилит их терапевтическое действие. Лучшее осознание закономерностей биодистрибуции и судьбы МСК в организме добавит важные дополнительные данные о безопасности применения клеточных технологий и может раскрыть пути усиления или супрессии распределения, а также увеличения срока жизни и эффективности МСК в месте использования [1, 2, 3].

Данные литературы о биодистрибуции МСК после любого способа введения в организм противоречивы. Большинство исследователей отмечают, что введенные через венозную систему МСК первоначально попадают в легкие [3, 4, 5] и только потом распространяются по остальным органам и тканям. Это хорошо согласуется с закономерностями циркуляции крови по организму, когда венозная кровь, пройдя через сердце, сразу попадает в легкие с обширной сетью достаточно узких капилляров с тонкими стенками, где эти МСК могут задерживаться. После изучения опубликованных данных возникает множество вопросов. Задержка МСК в капиллярах легких сводится просто к медленному механическому прохождению крупных клеточных элементов через несоответствующий по размерам более узкий капилляр или МСК адсорбируются фагоцитами? Могут ли макрофаги легких, накопив в своих фагосомах меченый материал МСК, потом диссеминироваться с кровью по всем органам и тканям, имитируя распространение использованных МСК?

Некоторые работы содержат данные, что МСК после внутривенной инъекции в большем количестве оказываются в печени [6, 7], но так и остается непонятным, как эти клеточные элементы, минуя легкие, могут оказаться в других органах. Существуют и противоречия в работах, сообщающих об элиминации введенных МСК, согласно одному мнению, в этом участвует печень [8], тогда как другие работы описывают выведение МСК почками [9]. Имеются данные об апоптозе МСК [9, 10, 11] или макрофагальном фагоцитозе [12, 13, 14].

Диссеминация введенных МСК зависит от множества причин. Этими факторами являются размер самих инъецированных клеточных элементов и соответствие их диаметру капилляров [4, 5], куда эти клетки попадают; способ доставки в организм – при системной (внутривенной) инфузии МСК сразу и в большом количестве оказываются в легких [3, 15, 16], при внутриартериальной – распределяются по региону кровоснабжения [16, 17, 18] и только потом попадают в легкие, при тканевой инъекции можно создать максимально необходимую концентрацию МСК в месте патологического процесса или участке повреждения, но этот путь часто является

инвазивным [9]; тип и место повреждения ткани также могут влиять на диссеминацию МСК. Любой способ введения МСК в организм имеет свои преимущества и недостатки, свои показания и противопоказания. Меняя факторы, связанные с распространением МСК, можно влиять и на само распределение, ускорять и усиливать накопление этих клеточных элементов в одних тканях, замедлять и ослаблять – в других, а также облегчать и затруднять (даже блокировать) прохождение через капиллярные сети и мимо иммунокомпетентных клеток.

Для увеличения времени существования и успешного приживания введенных в организм МСК может служить супрессия иммунитета [19 – 25]. Использование МСК на таком фоне является показанным с целью восстановления поврежденных тканей после радиационного воздействия, химиотерапии, иммунодефицита различного происхождения, однако ингибирование иммунной защиты только для улучшения результатов трансплантации МСК вряд ли можно считать целесообразным, особенно на фоне большого количества работ, описывающих иммуномодуляторное или даже иммуносупрессивное действие как самих МСК, так и их экстрацеллюлярных везикул.

Многие исследователи сообщают о хоминге введенных МСК к тканям с патологическим процессом [9, 26, 27], однако такая тропность МСК к поврежденным тканям хорошо объясняется макрофагальным фагоцитозом МСК. Более логичным выглядит не хоминг МСК в патологически измененные ткани, а миграция макрофагов с детритом МСК к местам деструкции. К участкам повреждения мигрируют не сами МСК, а макрофаги с детритом МСК, и они туда направляются для продолжения фагоцитоза и лизиса нежизнеспособных тканей, участия в регенерации или образовании соединительной ткани. Экстрацеллюлярные везикулы, цитокины и другие биологически активные вещества детрита МСК в макрофагах оказывают ускоряющее репарацию действие, которое приписывают самим МСК, также не исключено, что биологически активный детрит МСК в макрофагах определенным образом меняет функции и активность самих фагоцитов, влияя на ход репаративного процесса и течение воспаления.

Можно сделать заключение, что биораспределение МСК после любого способа введения в организм является неизученным, а данные литературы противоречивы.

В качестве неожиданного и иногда нежелательного эффекта МСК можно отметить возможность ангиогенеза в тканях, отдаленных от места инъекции этих клеточных элементов. Через неделю после введения МСК с трансфицированным геном светящегося белка GFP в паховую область у 5 крыс из 24 в паранодальной жировой ткани паховых лимфатических узлов (ЛУ) были обнаружены мелкие сосуды капиллярного типа с ярким свечением клеток в стенке. Рядом с сосудами ярко флюоресцировали единичные макрофаги [28].

Скорее всего сосуды с ярким свечением клеточных элементов в их оболочках являются вновь образованными из введенных МСК с трансфицированным геном GFP. Существует вероятность, что инъекцированные с МСК принимают участие в образовании не только кровеносных, но и лимфатических сосудов. Участие введенных МСК в ангиогенезе в отдаленных от места инъекции этих клеточных элементов тканях является свидетельством того, что указанные МСК и их детрит могут частично попадать в кровеносное и лимфатическое русло и оказываться в регионарных ЛУ, а также, возможно, диссеминироваться по всему организму. В таком случае существует вероятность того, что свечение паравазальных макрофагов обусловлено не только их аутофлюоресценцией, но и поглощением, фильтрацией из просвета сосудов МСК и их детрита. В литературе есть данные о приобретении макрофагами способности к люминесценции в результате фагоцитоза флюоресцирующих объектов.

У крыс без изменений кровотока после инъекции МСК с трансфицированным геном GFP и дополнительно окрашенными Vybrant® CM-Dil мембранами со 2-й недели и вплоть до конца эксперимента до 5 недели в ряде случаев отдельные мелкие включения в крупных паравазальных клетках паранодальных тканей паховых ЛУ значительно более ярко флюоресцировали при использовании родаминового фильтра [29].

У животных с лигированной веной и введением МСК только с 3-й недели и на все последующие сроки в тканях рядом с ЛУ в паравазально расположенных светящихся макрофагах часто выявляли присутствие небольшого числа очень мелких включений. Причем эти включения иногда более интенсивно светились при установке родаминового фильтра, в других случаях – на фоне применения фильтра Alexa 488 [29].

Необходимо отметить, что в некоторых наблюдениях в ближайшие сроки после операции в лимфоидной паренхиме, непосредственно прилегающей к краевому синусу паховых ЛУ животных, после инъекции МСК как без изменений кровотока, так и после острой локальной венозной блокады, в отдельных крупных клетках включения флюоресцировали несколько ярче при использовании фильтра для родамина [29].

Наличие включений с флюоресценцией при использовании родаминового фильтра в паравазальных макрофагах связано с фагоцитозом МСК и их детрита, меченых мембранным красителем Vybrant® CM-Dil, из проходящих в клетчатке вокруг паховых ЛУ кровеносных и лимфатических сосудов. Во время нахождения в сосудистом русле, особенно в микроциркуляторных отделах, где тонкие и часто однослойные стенки, возможно захватывание макрофагами антигенных веществ из просвета сосудов, в том числе МСК и их окрашенного детрита. В процессе фагоцитоза и лизиса МСК и их дебриса мембранный краситель Vybrant® CM-Dil накапливается во все большей концентрации в фагоцитах, по-видимому, окрашивая и их мембраны, в первую очередь, фagosомы. В результате этого макрофаги постепенно приобретают все большую возможность к флюоресценции при воздействии ультрафиолетовым светом через родаминовый фильтр.

Возможно, детрит МСК проникает не только в кровеносное русло, но и в лимфу, откуда также может быть поглощен макрофагами, присутствующими возле лимфатических сосудов, в том числе и в капсуле паховых ЛУ. Лимфа при поступлении в орган попадает в краевой синус, откуда через систему клапанов распространяется по промежуточным синусам. И в тех, и в других синусах расположено множество макрофагов, которые могут фагоцитировать окрашенный Vybrant® CM-Dil детрит и в результате этого приобретать способность к специфическому свечению.

Следует особо остановиться на случаях, когда в одном и том же макрофаге одновременно присутствуют и зеленые, и красные включения (более интенсивно светящиеся или при использовании, соответственно, фильтра Alexa 488 или фильтра для родамина). Поскольку введенные МСК содержали не только белок GFP, но и краситель мембран, видимый при использовании родаминового фильтра, при фагоцитозе этих клеток одни и те же лизосомы фагоцитов должны светиться и зеленым цветом за счет белка GFP, и красным, из-за присутствия Vybrant® CM-Dil и окрашенных им мембран. Вследствие окрашивания различных фagosом одного и того же макрофага только красным или только зеленым цветом не исключено, что различные структуры фагоцитированных МСК подвергаются деструкции в отдельных лизосомах, видимо, из-за необходимости применения разных специфических ферментов.

Таким образом, еще раз подтверждено участие макрофагов в инактивации введенных в ткани извне МСК, даже аутологичных, и их детрита. Фагоцитоз макрофагами МСК и их дебриса из просвета сосудов также доказывает возможность миграции этих МСК в сосудистое русло после введения их в ткани.

После непосредственного введения МСК в интактную мышечную ткань через неделю в 2 наблюдениях, спустя 2 недели у половины животных, к 3-ей неделе в 4 случаях из 12 были найдены склеротические изменения и выраженная клеточная инфильтрация по ходу межмышечных перегородок. Интенсивно светящиеся при использовании родаминового фильтра клетки были вытянуты, часто имели фибробластоподобную морфологию, и в них флюоресцировали включения разного размера. Иммуногистохимическое окрашивание показало положительную реакцию с антителами против CD68-антигена не у всех клеточных элементов, но таких клеток было достаточно много [30].

По-видимому, большинство введенных в ткани МСК сохраняют жизнеспособность очень короткое время, т.е. при деструкции, даже частичной, введенных МСК, детрит фагоцитируется макрофагами. При макрофагальном лизисе МСК происходит накопление мембранного красителя в макрофагах. Таким образом макрофаги приобретают способность к красной флюоресценции при облучении их ультрафиолетовым светом с фильтром для родамина.

Любое хирургическое вмешательство сопровождается склеротической трансформацией тканей, обусловленной прямым повреждением, репарацией и формированием рубца. Инъекция МСК в место хирургической операции приводит к формированию более обширного рубца, чем после операции без использования клеточных технологий.

Это может произойти, во-первых, за счет привлечения иммунокомпетентных клеток и развития асептического воспаления, так как не все вводимые МСК жизнеспособны, большая часть этих клеток погибает сразу после попадания в ткани. К тканям с большой концентрацией детрита активно мигрируют лейкоциты, запуская и поддерживая воспалительный процесс. Воспалительная реакция сопровождается развитием соединительной ткани сначала для отграничения поврежденных структур, а потом для их замещения, рубцевания. Во-вторых, очень вероятной является возможность дифференцирования вводимых в ткани МСК непосредственно в фибробласты.

Таким образом, МСК при введении в ткани могут индуцировать развитие склероза. Когда требуется ускоренное развитие соединительной ткани, быстрое рубцевание, такой эффект клеточной терапии является положительным и применение МСК целесообразно.

Через неделю после инъекции МСК в интактные ткани паховой области возле сосудов легких появились единичные клеточные элементы разных форм и размеров с преимущественным свечением отдельных включений в цитоплазме в условиях применения фильтра для родамина. Спустя 2 недели таких светящихся клеток становится значительно больше. К 3 – 4-м неделям их количество увеличивается, также нарастает интенсивность флюоресценции. Следует отметить, что, начиная со срока наблюдения в 3 недели, подобные светящиеся клетки появляются не только рядом с сосудами, но и в стенках альвеол. На 5-й неделе численность клеток с более интенсивным свечением при установке фильтра для родамина несколько уменьшается [31, 32].

Скорее всего, такие флюоресцирующие клетки являются макрофагами, а светящиеся включения – лизосомами. МСК, меченые Vybrant® CM-Dil, после введения в интактные ткани проникают в кровоток, вместе с током крови через сердце попадают в легкие, где адсорбируются из крови многочисленными макрофагами. При этом лизосомы макрофагов получают способность светиться при воздействии ультрафиолетовым светом через родаминовый фильтр за счет фагоцитированного материала.

Также существует возможность, вследствие непродолжительного времени существования введенных МСК в тканях, диссеминации не самих клеток, а их детрита посредством крови в малый круг кровообращения, откуда этот меченый Vybrant® CM-Dil дебрис МСК также адсорбируется макрофагами. В любом случае, ткани и структуры легких содержат не сами меченые клетки с относительно равномерно окрашенной Vybrant® CM-Dil цитоплазмой, а клеточные элементы с четко ограниченными флюоресцирующими включениями.

В аксиллярных и брыжеечных ЛУ первые единичные объекты с красным свечением при использовании фильтра для родамина появляются только через 3 недели после инъекции: в отдельных макрофагах в просвете мозговых синусов. К 4-й неделе были найдены клеточные элементы с более интенсивной люминесценцией на фоне применения родаминового фильтра уже во всех структурах органов. Возможно, что после попадания в легкие большого объема детрита МСК, меченого Vybrant® CM-Dil, не все фрагменты адсорбируются легочными макрофагами. Какая-то часть дебриса проходит через легкие и диссеминируется по всему организму. Эти фрагменты МСК попадают в ткани, и оттуда вместе с током лимфы поступают в различные ЛУ [32].

Через неделю после инъекции МСК в интактную печень в легких объекты с преобладанием свечения в условиях установки фильтра для родамина уже присутствовали в большом количестве. Такие объекты были представлены группами ярко флюоресцирующих овальных структур с четкими границами и разным размером. Иногда частицы со свечением были расположены в просвете альвеол и даже на эпителии бронхов, что приводит к заключению о возможности элиминации детрита МСК или макрофагов с этим детритом через легкие наружу [33].

В почках животных окрашенные Vybrant® CM-Dil клеточные элементы были найдены спустя 1; 2 и 3 недели, они были расположены или внутри сосудов – на эндотелии, или рядом с ними. Причем светились данные клеточные элементы не равномерно и целиком, а люминесцировали включения [33].

В аксиллярных ЛУ первые объекты с более ярким свечением при использовании фильтра для родамина были обнаружены только на 3 и 4 неделях. Такие объекты представляли собой скопления четко очерченных мелких овальных включений в макрофагах. Подобным образом флюоресцирующие фагоциты были найдены в капсуле ЛУ, недалеко от сосудов, среди клеток в просвете мозговых синусов и среди клеточных элементов герминативных центров [33].

По-видимому, при прямой инъекции в печень, которая является паренхиматозным органом, вводимый под давлением раствор с клетками раздвигает ткани органа и повреждает синусоиды. В результате повреждения возможно проникновение вводимых под давлением МСК в кровеносное русло и диссеминация через легкие по всему организму, в том числе и попадание в почки и ЛУ.

На всех сроках наблюдения, начиная с 1 недели после инъекции МСК в печень, во всех структурах селезенки, в том числе в капсуле и соединительной ткани ворот, было много клеточных элементов, с сильной преимущественной флюоресценцией при использовании родаминового фильтра. В таких светящихся красным цветом клетках люминесцировали четко очерченные овальные включения [33].

Уже на 1-й неделе после введения МСК в печень рядом с капсулой брыжеечных ЛУ появляются единичные клеточные элементы с сильной флюоресценцией цитоплазмы при использовании родаминового фильтра [33].

При введении в печень под давлением не исключено вытекание части взвеси через инъекционное отверстие и распространение клеточных элементов по всей брюшной полости. И уже из брюшной полости МСК через париетальную и висцеральную брюшину проникают в селезенку, мезентериальные ЛУ и, видимо, другие ткани брюшной полости. Также не исключен фагоцитоз детрита МСК перитонеальными макрофагами с их распространением по всем органам брюшной полости.

После введения МСК в неповрежденную почку в легких на все сроки эксперимента было обнаружено большое число макрофагов, флюоресцирующих более интенсивно при использовании родаминового фильтра.

В печени окрашенные Vybrant® CM-Dil объекты появились уже на 1-й неделе. При этом клеточные элементы со значительным преобладанием флюоресценции при использовании родаминового фильтра сразу были найдены в большом количестве, они располагались в паренхиме печени поодиночке по ходу синусоидов, имели различную форму, чаще многоугольную и с отростками, и визуально не были похожи на гепатоциты. Люминесценция таких объектов осуществлялась вследствие свечения многочисленных разных по размерам включений. К 2-й неделе количество подобных флюоресцирующих клеток возросло и оставалось на таком высоком уровне в течение последующих сроков наблюдения.

Скорее всего, купферовские клетки, как и макрофаги других органов и тканей, могут фагоцитировать окрашенные МСК или их детрит из кровотока. Расположение флюоресцирующих клеток Купфера по ходу синусоидов свидетельствует, что адсорбция светящихся объектов произошла из просвета именно этих отделов сосудов печени, где более тонкие стенки.

В паренхиме и в толще капсулы селезенки на 1 неделе появилось большое количество клеточных элементов, флюоресцирующих намного ярче при использовании фильтра для родamina за счет люминесценции многочисленных включений. Спустя 2 недели численность таких светящихся объектов возросла. Однако через 3 – 4 недели содержание клеток, окрашенных Vybrant® CM-Dil, резко снизилось.

Спустя неделю после инъекции МСК в неповрежденную почку в паракортикальной зоне мезентериальных ЛУ были найдены ярко светящиеся в условиях применения фильтра для родamina клеточные элементы. Иногда было заметно, что такие светящиеся объекты располагались на краю промежуточного синуса. Скорее всего, такими интенсивно флюоресцирующими клетками являются МСК.

Почка является органом с хорошим кровоснабжением. Поэтому инъекция в интактную почку под давлением неизбежно приведет к попаданию какой-то части введенных МСК в кровоток. Это возможно как вследствие прямого попадания иглой в один из многочисленных сосудов паренхимы органа, так и в результате повреждения сосудов при введении в орган взвеси под давлением. Оказавшиеся в крови окрашенные Vybrant® CM-Dil МСК или их детрит транспортируются в легкие, и затем, после частичной адсорбции макрофагами, распространяются по всем органам и тканям.

После введения МСК в ткани с предварительной блокадой венозного кровотока, резекцией части доли печени или каудальной половины почки в кровеносное русло, легкие, а затем и структуры большого круга кровообращения, детрит инъецированных клеточных элементов поступает или позже, или в меньшем объеме, чем после трансплантации МСК в эти же самые интактные ткани и органы.

В связи с введением МСК в ткани после операции, по-видимому, часть этих клеток оказывается в кровяном сгустке, образующемся в поврежденных структурах, также возможно депонирование введенных клеток в области формирующегося рубца. Кроме того, повреждение тканей запускает асептическую воспалительную реакцию, сопровождающуюся блокадой микроциркуляции. Эти возможные причины могут являться факторами, препятствующими массивному попаданию МСК и их детрита в кровеносное русло.

В качестве еще одного доказательства диссеминации МСК по организму необходимо обратить внимание на иммуномодуляторный эффект клеточной терапии, обнаруженный в отдаленных органах. Начиная со 2-й недели и до конца эксперимента, после инъекции МСК в паховую область в мозговом веществе почек были найдены микроорганизмы. Также были зарегистрированы другие патологические изменения мозгового вещества: слабая лимфоцитарная или даже нейтрофильная инфильтрация, полнокровие, диапедез единичных эритроцитов и признаки тромбоза. В данных случаях следует учитывать и иммуномодулирующее, и даже иммуносупрессивное влияние как самих МСК, так и их детрита, содержащего множество экзосом и других экстрацеллюлярных везикул. Этот эффект может способствовать прогрессированию инфекции мочевых путей и объясняет отсутствие подобных находок на более ранние сроки наблюдения [32].

Таким образом, после тканевой инъекции МСК происходит диссеминация этих клеточных элементов и их детрита по всему организму посредством кровотока. Распространение МСК по организму может сопровождаться иммуномодуляторным эффектом с прогрессированием инфекционных процессов. В связи с этим необходимо тщательно обследовать пациентов перед лечением с применением клеточных технологий для профилактики обострения хронических инфекционных заболеваний, в том числе и скрытых, а также потенцирования развития невыявленных злокачественных опухолей.

Применение клеточных технологий должно осуществляться только по строгим показаниям и с учетом всех противопоказаний, возможных осложнений и неблагоприятных эффектов.

Литература

1. Zheng Y., Huang J., Zhu T., Li R., Wang Z., Ma F., Zhu J. Stem cell tracking technologies for neurological regenerative medicine purposes. *Stem Cells Int.* 2017;2017:2934149. doi: 10.1155/2017/2934149.
2. Masterson C.H., Curley G.F., Laffey J.G. Modulating the distribution and fate of exogenously delivered MSCs to enhance therapeutic potential: knowns and unknowns. *Intensive Care Med Exp.* 2019;7(Suppl 1):41. doi: 10.1186/s40635-019-0235-4.
3. Nakada N., Kuroki Y. Cell tracking of chromium-labeled mesenchymal stem cells using laser ablation inductively coupled plasma imaging mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2019;33(20):1565-1570. doi: 10.1002/rcm.8505.
4. Eggenhofer E., Benseler V., Kroemer A., Popp F.C., Geissler E.K., Schlitt H.J., Baan C.C., Dahlke M.H., Hoogduijn M.J. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol.* 2012;3:297. doi: 10.3389/fimmu.2012.00297.
5. Gonçalves F.D.C., Luk F., Korevaar S.S., Bouzid R., Paz A.H., López-Iglesias C., Baan C.C., Merino A., Hoogduijn M.J. Membrane particles generated from mesenchymal stromal cells modulate immune responses by selective targeting of pro-inflammatory monocytes. *Sci Rep.* 2017;7(1):12100. doi: 10.1038/s41598-017-12121-z.
6. Lei Y., Tang H., Yao L., Yu R., Feng M., Zou B. Applications of mesenchymal stem cells labeled with Tat peptide conjugated quantum dots to cell tracking in mouse body. *Bioconjug Chem.* 2008 Feb;19(2):421-7.
7. Takasaki Y., Watanabe M., Yukawa H., Sabarudin A., Inagaki K., Kaji N., Okamoto Y., Tokeshi M., Miyamoto Y., Noguchi H., Umemura T., Hayashi S., Baba Y., Haraguchi H. Estimation of the distribution of intravenously injected adipose tissue-derived stem cells labeled with quantum dots in mice organs through the determination of their metallic components by ICPMS. *Anal Chem.* 2011;83(21):8252-8. doi: 10.1021/ac202053y.
8. Violatto M.B., Santangelo C., Capelli C., Frapolli R., Ferrari R., Sitia L., Tortarolo M., Talamini L., Previdi S., Moscatelli D., Salmona M., Introna M., Bendotti C., Bigini P. Longitudinal tracking of triple labeled umbilical cord derived mesenchymal stromal cells in a mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Stem Cell Res.* 2015;15(1):243-53. doi: 10.1016/j.scr.2015.06.010.
9. Detante O., Moisan A., Dimastromatteo J., Richard M.J., Riou L., Grillon E., Barbier E., Desruet M.D., De Fraipont F., Segebarth C., Jaillard A., Hommel M., Ghezzi C., Remy C. Intravenous administration of 99mTc-HMPAO-labeled human mesenchymal stem cells after stroke: in vivo imaging and biodistribution. *Cell Transplant.* 2009;18(12):1369-79. doi: 10.3727/096368909X474230.
10. Bian S.Y., Cui H., Zhang X.N., Qi L.P., Li D.Y. Mesenchymal stem cells release membrane microparticles in the process of apoptosis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2012;20(2):453-457.
11. Galleu A., Riffó-Vasquez Y., Trento C., Lomas C., Dolcetti L., Cheung T.S., von Bonin M., Barbieri L., Halai K., Ward S., Weng L., Chakraverty R., Lombardi G., Watt F.M., Orchard K., Marks D.I., Apperley J., Bornhauser M., Walczak H., Bennett C., Dazzi F. Apoptosis in mesenchymal stromal cells induces in vivo recipient-mediated immunomodulation. *Sci Transl Med.* 2017;9:pii: eaam7828. doi: 10.1126/scitranslmed.aam7828.
12. Assis A.C., Carvalho J.L., Jacoby B.A., Ferreira R.L., Castanheira P., Diniz S.O., Cardoso V.N., Goes A.M., Ferreira A.J. Time-dependent migration of systemically delivered bone marrow mesenchymal stem cells to the infarcted heart. *Cell Transplant.* 2010;19(2):219-30. doi: 10.3727/096368909X479677.
13. Майбородин И.В., Морозов В.В., Аникеев А.А., Фигуренко Н.Ф., Маслов Р.В., Частикин Г.А., Матвеева В.А., Майбородина В.И. Макрофагальный ответ у крыс на введение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в регион хирургической травмы. // *Новости хирургии.* 2017;25(3):233-41. [Maiborodin I.V., Morozov V.V., Anikeev A.A., Figurenko N.F., Maslov R.V., Chastikin G.A., Matveeva V.A., Maiborodina V.I. Macrophage reaction to multipotent mesenchymal stromal cells introduction into surgical trauma site in rats. *Novosti Khirurgii.* 2017;25(3):233-41 (in Russian).]. doi: 10.18484/2305-0047.2017.3.233.
14. Tan X., Gong Y.Z., Wu P., Liao D.F., Zheng X.L. Mesenchymal stem cell-derived microparticles: a promising therapeutic strategy. *Int J Mol Sci.* 2014;15(8):14348-14363. doi: 10.3390/ijms150814348.

15. Wuttisarnwattana P., Gargasha M., van't Hof W., Cooke K.R., Wilson D.L. Automatic stem cell detection in microscopic whole mouse cryo-imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016 Mar;35(3):819-29. doi: 10.1109/TMI.2015.2497285.
16. Силачев Д.Н., Кондаков А.К., Знаменский И.А., Курашвили Ю.Б., Аболенская А.В., Антипкин Н.Р., Данилина Т.И., Манских В.Н., Гуляев М.В., Пирогов Ю.А., Плотников Е.Ю., Зоров Д.Б., Сухих Г.Т. Использование технеция-99m для прижизненного наблюдения за трансплантированными мультипотентными стромальными клетками. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2016;(3):188-195. Silachev DN, Kondakov AK, Znamenskii IA, Kurashvili YB, Abolenskaya AV, Antipkin NR, Danilina TI, Manskikh VN, Gulyaev MV, Pirogov YA, Plotnikov EY, Zorov DB, Sukhikh GT. The Use of Technetium-99m for Intravital Tracing of Transplanted Multipotent Stromal Cells. *Bull Exp Biol Med*. 2016;162(1):153-159. doi: 10.1007/s10517-016-3565-1.
17. Cao J., Hou S., Ding H., Liu Z., Song M., Qin X., Wang X., Yu M., Sun Z., Liu J., Sun S., Xiao P., Lv Q., Fan H. In vivo tracking of systemically administered allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells in normal rats through bioluminescence imaging. *Stem Cells Int*. 2016;2016:3970942. doi: 10.1155/2016/3970942.
18. Mitsutake Y., Pyun W.B., Rouy D., Foo C.W.P., Stertzer S.H., Altman P., Ikeno F. Improvement of local cell delivery using helix transendocardial delivery catheter in a porcine heart. *Int Heart J*. 2017;58(3):435-440. doi: 10.1536/ihj.16-179.
19. Devine S.M., Cobbs C., Jennings M., Bartholomew A., Hoffman R. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood*. 2003 Apr 15;101(8):2999-3001.
20. Niyibizi C., Wang S., Mi Z., Robbins P.D. The fate of mesenchymal stem cells transplanted into immunocompetent neonatal mice: implications for skeletal gene therapy via stem cells. *Mol Ther*. 2004;9(6):955-63.
21. Almeida-Porada G., Zanjani E.D. A large animal noninjury model for study of human stem cell plasticity. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;32(1):77-81.
22. Tolar J., O'shaughnessy M.J., Panoskaltsis-Mortari A., McElmurry R.T., Bell S., Riddle M., McIvor R.S., Yant S.R., Kay M.A., Krause D., Verfaillie C.M., Blazar B.R. Host factors that impact the biodistribution and persistence of multipotent adult progenitor cells. *Blood*. 2006;107(10):4182-8.
23. Vilalta M., Dégano I.R., Bagó J., Gould D., Santos M., García-Arranz M., Ayats R., Fuster C., Chernajovsky Y., García-Olmo D., Rubio N., Blanco J. Biodistribution, long-term survival, and safety of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells transplanted in nude mice by high sensitivity non-invasive bioluminescence imaging. *Stem Cells Dev*. 2008;17(5):993-1003. doi: 10.1089/scd.2007.0201.
24. François S., Usunier B., Douay L., Benderitter M., Chapel A. Long-term quantitative biodistribution and side effects of human mesenchymal stem cells (hMSCs) engraftment in NOD/SCID mice following irradiation. *Stem Cells Int*. 2014;2014:939275. doi: 10.1155/2014/939275.
25. Wang F., Eid S., Dennis J.E., Cooke K.R., Auletta J.J., Lee Z. Route of delivery influences biodistribution of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells following experimental bone marrow transplantation. *J Stem Cells Regen Med*. 2015;11(2):34-43.
26. Arbab A.S., Thiffault C., Navia B., Victor S.J., Hong K., Zhang L., Jiang Q., Varma N.R., Iskander A., Chopp M. Tracking of In-111-labeled human umbilical tissue-derived cells (hUTC) in a rat model of cerebral ischemia using SPECT imaging. *BMC Med Imaging*. 2012;12:33. doi: 10.1186/1471-2342-12-33.
27. Park B.N., Lim T.S., Yoon J.K., An Y.S. In vivo tracking of intravenously injected mesenchymal stem cells in an Alzheimer's animal model. *Cell Transplant*. 2018;27(8):1203-1209. doi: 10.1177/0963689718788067.
28. Майбородин И.В., Маслов Р.В., Михеева Т.В., Еловский А.А., Фигуренко Н.Ф., Майбородина В.И., Шевела А.И., Анищенко В.В. Возможность ангиогенеза в тканях, отдаленных от места инъекции мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. *Молекулярная медицина*. 2018;16(3):22–6. [Maiborodin I.V., Maslov R.V., Mikheeva T.V., Elovskiy A.A., Figurenko N.F., Maiborodina V.I., Shevela A.I., Anishchenko V.V. The possibility of the angiogenesis in tissues remote from the place of the multipotent mesenchymal stromal cell injection. *Molekulyarnaya meditsina*. 2018;16(3):22–6 (in Russian).]. doi: 10.29296/24999490-2018-03-04

29. Майбородин И.В., Маслов Р.В., Михеева Т.В., Еловский А.А., Фигуренко Н.Ф., Майбородина В.И., Шевела А.И., Анищенко В.В. Макрофагальная адсорбция мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток как доказательство их миграции по сосудам после тканевой инъекции. Молекулярная медицина. 2018;16(4):56–61. [Maiborodin I.V., Maslov R.V., Mikheeva T.V., Elovskiy A.A., Figurenko N.F., Maiborodina V.I., Shevela A.I., Anishchenko V.V. Macrophagal adsorption of multipotent mesenchymal stromal cells and their debris from vascular bed proves the migration of these cellular elements through the vessels after tissue injection. Molekulyarnaya meditsina. 2018;16(4):56–61 (in Russian).]. doi: 10.29296/24999490-2018-04-10.

30. Майбородин И.В., Морозов В.В., Аникеев А.А., Маслов Р.В., Фигуренко Н.Ф., Матвеева В.А., Майбородина В.И. Некоторые особенности местного распределения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток после инъекции в интактную мышечную ткань в эксперименте. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2017;(4):241-248. Maiborodin I.V., Morozov V.V., Anikeev A.A., Maslov R.V., Figurenko N.F., Matveeva V.A., Maiborodina V.I. Some Peculiarities of Local Distribution of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells after Their Injection into Intact Muscle Tissue in Experiment. Bull Exp Biol Med. 2018;164(4):554-560. doi:10.1007/s10517-018-4031-z.

31. Майбородин И.В., Маслов Р.В., Михеева Т.В., Хоменюк С.В., Майбородина В.И., Морозов В.В., Рязузов М.Е., Марчуков С.В., Козлова Ю.Н. Распределение мультипотентных мезенхимных стромальных клеток и их детрита по организму после подкожного введения. Журнал общей биологии. 2020;81(2):96–107. Maiborodin I.V., Maslov R.V., Mikheeva T.V., Khomenyuk S.V., Maiborodina V.I., Morozov V.V., Ryaguzov M.E., Marchukov S.V., Kozlova Ju.N. The distribution of multipotent mesenchymal stromal cells and their detritus throughout the organism after subcutaneous introduction. Zhurnal obshchei biologii. 2020;81(2):96–107. DOI: 10.31857/S0044459620020050.

32. Maiborodin I.V., Maslov R.V., Mikheeva T.V., Marchukov S.V., Maiborodina V.I., Shevela A.A. Opportunity for elimination of injected multipotent stromal cells via lungs. Cellular Therapy and Transplantation (CTT). 2020;9(1):67-73. doi:10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-1-67-73.

33. Майбородин И.В., Маслов Р.В., Рязузов М.Е., Майбородина В.И., Лушников Е.Л. Диссеминация мультипотентных стромальных клеток в организме после их инъекции в интактную и резецированную печень в эксперименте. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2022;(3):135-144. Maiborodin I.V., Maslov R.V., Ryaguzov M.E., Maiborodina V.I., Lushnikova E.L. Dissemination of multipotent stromal cells in the organism after their injection into the intact and reset liver in the experiment. Bull Exp Biol Med. 2022. DOI: 10.47056/1814-3490-2022-3-135-144.

References

1. Zheng Y., Huang J., Zhu T., Li R., Wang Z., Ma F., Zhu J. Stem cell tracking technologies for neurological regenerative medicine purposes. Stem Cells Int. 2017;2017:2934149. doi: 10.1155/2017/2934149.

2. Masterson C.H., Curley G.F., Laffey J.G. Modulating the distribution and fate of exogenously delivered MSCs to enhance therapeutic potential: knowns and unknowns. Intensive Care Med Exp. 2019;7(Suppl 1):41. doi: 10.1186/s40635-019-0235-4.

3. Nakada N., Kuroki Y. Cell tracking of chromium-labeled mesenchymal stem cells using laser ablation inductively coupled plasma imaging mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 2019;33(20):1565-1570. doi: 10.1002/rcm.8505.

4. Eggenhofer E., Benseler V., Kroemer A., Popp F.C., Geissler E.K., Schlitt H.J., Baan C.C., Dahlke M.H., Hoogduijn M.J. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. Front Immunol. 2012;3:297. doi: 10.3389/fimmu.2012.00297.

5. Gonçalves F.D.C., Luk F., Korevaar S.S., Bouzid R., Paz A.H., López-Iglesias C., Baan C.C., Merino A., Hoogduijn M.J. Membrane particles generated from mesenchymal stromal cells modulate immune responses by selective targeting of pro-inflammatory monocytes. Sci Rep. 2017;7(1):12100. doi: 10.1038/s41598-017-12121-z.

6. Lei Y., Tang H., Yao L., Yu R., Feng M., Zou B. Applications of mesenchymal stem cells labeled with Tat peptide conjugated quantum dots to cell tracking in mouse body. Bioconjug Chem. 2008 Feb;19(2):421-7.

7. Takasaki Y., Watanabe M., Yukawa H., Sabarudin A., Inagaki K., Kaji N., Okamoto Y., Tokeshi M., Miyamoto Y., Noguchi H., Umemura T., Hayashi S., Baba Y., Haraguchi H. Estimation of the distribution of intravenously injected adipose tissue-derived stem cells labeled with quantum dots in mice organs through the determination of their metallic components by ICPMS. *Anal Chem.* 2011;83(21):8252-8. doi: 10.1021/ac202053y.
8. Violatto M.B., Santangelo C., Capelli C., Frapolli R., Ferrari R., Sitia L., Tortarolo M., Talamini L., Previdi S., Moscatelli D., Salmons M., Inrona M., Bendotti C., Bigini P. Longitudinal tracking of triple labeled umbilical cord derived mesenchymal stromal cells in a mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Stem Cell Res.* 2015;15(1):243-53. doi: 10.1016/j.scr.2015.06.010.
9. Detante O., Moisan A., Dimastromatteo J., Richard M.J., Riou L., Grillon E., Barbier E., Desruet M.D., De Fraipont F., Segebarth C., Jaillard A., Hommel M., Ghezzi C., Remy C. Intravenous administration of ^{99m}Tc-HMPAO-labeled human mesenchymal stem cells after stroke: in vivo imaging and biodistribution. *Cell Transplant.* 2009;18(12):1369-79. doi: 10.3727/096368909X474230.
10. Bian S.Y., Cui H., Zhang X.N., Qi L.P., Li D.Y. Mesenchymal stem cells release membrane microparticles in the process of apoptosis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2012;20(2):453-457.
11. Galleu A., Riffó-Vasquez Y., Trento C., Lomas C., Dolcetti L., Cheung T.S., von Bonin M., Barbieri L., Halai K., Ward S., Weng L., Chakraverty R., Lombardi G., Watt F.M., Orchard K., Marks D.I., Apperley J., Bornhauser M., Walczak H., Bennett C., Dazzi F. Apoptosis in mesenchymal stromal cells induces in vivo recipient-mediated immunomodulation. *Sci Transl Med.* 2017;9:pil:eaam7828. doi: 10.1126/scitranslmed.aam7828.
12. Assis A.C., Carvalho J.L., Jacoby B.A., Ferreira R.L., Castanheira P., Diniz S.O., Cardoso V.N., Goes A.M., Ferreira A.J. Time-dependent migration of systemically delivered bone marrow mesenchymal stem cells to the infarcted heart. *Cell Transplant.* 2010;19(2):219-30. doi: 10.3727/096368909X479677.
13. Majborodin I.V., Morozov V.V., Anikeev A.A., Figurenko N.F., Maslov R.V., Chastikin G.A., Matveeva V.A., Majborodina V.I. Makrofagal'nyj otvet u krysa na vvedenie mul'tipotentnykh mezenhi-mal'nykh stromal'nykh kletok v region hirurgicheskoy travmy. // *Novo-sti hirurgii.* 2017;25(3):233-41. [Majborodin I.V., Morozov V.V., Anikeev A.A., Figurenko N.F., Maslov R.V., Chastikin G.A., Matveeva V.A., Majborodina V.I. Macrophage reaction to multipotent mesenchymal stromal cells introduction into surgical trauma site in rats. *Novosti Khirurgii.* 2017;25(3):233-41 (in Russian).]. doi: 10.18484/2305-0047.2017.3.233.
14. Tan X., Gong Y.Z., Wu P., Liao D.F., Zheng X.L. Mesenchymal stem cell-derived microparticles: a promising therapeutic strategy. *Int J Mol Sci.* 2014;15(8):14348-14363. doi: 10.3390/ijms150814348.
15. Wuttisarnwattana P., Gargesh M., van't Hof W., Cooke K.R., Wilson D.L. Automatic stem cell detection in microscopic whole mouse cryo-imaging. *IEEE Trans Med Imaging.* 2016 Mar;35(3):819-29. doi: 10.1109/TMI.2015.2497285.
16. Silachyov D.N., Kondakov A.K., Znamenskij I.A., Kurashvili YU.B., Abolenskaya A.V., Antipkin N.R., Danilina T.I., Manskih V.N., Gulyaev M.V., Pirogov YU.A., Plotnikov E.YU., Zorov D.B., Suhik G.T. Ispol'zovanie tekhneciya-99m dlya prizhiznennogo nablyudeniya za transplantirovannymi mul'tipotentnymi stromal'nymi kletkami. *Kletoch-nye tekhnologii v biologii i medicine.* 2016;(3):188-195. Silachev DN, Kondakov AK, Znamenskii IA, Kurashvili YB, Abolenskaya AV, Antipkin NR, Danilina TI, Manskih VN, Gulyaev MV, Pirogov YA, Plotnikov EY, Zorov DB, Sukhikh GT. The Use of Technetium-99m for Intravital Tracing of Transplanted Multipotent Stromal Cells. *Bull Exp Biol Med.* 2016;162(1):153-159. doi: 10.1007/s10517-016-3565-1.
17. Cao J., Hou S., Ding H., Liu Z., Song M., Qin X., Wang X., Yu M., Sun Z., Liu J., Sun S., Xiao P., Lv Q., Fan H. In vivo tracking of systemically administered allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells in normal rats through bioluminescence imaging. *Stem Cells Int.* 2016;2016:3970942. doi: 10.1155/2016/3970942.
18. Mitsutake Y., Pyun W.B., Rouy D., Foo C.W.P., Stertz S.H., Altman P., Ikeno F. Improvement of local cell delivery using helix transcatheter delivery catheter in a porcine heart. *Int Heart J.* 2017;58(3):435-440. doi: 10.1536/ihj.16-179.
19. Devine S.M., Cobbs C., Jennings M., Bartholomew A., Hoffman R. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood.* 2003 Apr 15;101(8):2999-3001.

20. Niyibizi C., Wang S., Mi Z., Robbins P.D. The fate of mesenchymal stem cells transplanted into immunocompetent neonatal mice: implications for skeletal gene therapy via stem cells. *Mol Ther.* 2004;9(6):955-63.
21. Almeida-Porada G., Zanjani E.D. A large animal noninjury model for study of human stem cell plasticity. *Blood Cells Mol Dis.* 2004;32(1):77-81.
22. Tolar J., O'Shaughnessy M.J., Panoskaltsis-Mortari A., McElmurry R.T., Bell S., Riddle M., McIvor R.S., Yant S.R., Kay M.A., Krause D., Verfaillie C.M., Blazar B.R. Host factors that impact the biodistribution and persistence of multipotent adult progenitor cells. *Blood.* 2006;107(10):4182-8.
23. Vilalta M., Dégano I.R., Bagó J., Gould D., Santos M., García-Arranz M., Ayats R., Fuster C., Chernajovsky Y., García-Olmo D., Rubio N., Blanco J. Biodistribution, long-term survival, and safety of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells transplanted in nude mice by high sensitivity non-invasive bioluminescence imaging. *Stem Cells Dev.* 2008;17(5):993-1003. doi: 10.1089/scd.2007.0201.
24. François S., Usunier B., Douay L., Benderitter M., Chapel A. Long-term quantitative biodistribution and side effects of human mesenchymal stem cells (hMSCs) engraftment in NOD/SCID mice following irradiation. *Stem Cells Int.* 2014;2014:939275. doi: 10.1155/2014/939275.
25. Wang F., Eid S., Dennis J.E., Cooke K.R., Auletta J.J., Lee Z. Route of delivery influences biodistribution of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells following experimental bone marrow transplantation. *J Stem Cells Regen Med.* 2015;11(2):34-43.
26. Arbab A.S., Thiffault C., Navia B., Victor S.J., Hong K., Zhang L., Jiang Q., Varma N.R., Iskander A., Chopp M. Tracking of In-111-labeled human umbilical tissue-derived cells (hUTC) in a rat model of cerebral ischemia using SPECT imaging. *BMC Med Imaging.* 2012;12:33. doi: 10.1186/1471-2342-12-33.
27. Park B.N., Lim T.S., Yoon J.K., An Y.S. In vivo tracking of intra-venously injected mesenchymal stem cells in an Alzheimer's animal model. *Cell Transplant.* 2018;27(8):1203-1209. doi: 10.1177/0963689718788067.
28. Majborodin I.V., Maslov R.V., Miheeva T.V., Elovskij A.A., Figurenko N.F., Majborodina V.I., Shevela A.I., Anishchenko V.V. Voz-mozhnost' angiogeneza v tkanyah, otdalennyh ot mesta in'ekcii mul'tipotentnyh mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok. *Molekulyarnaya medicina.* 2018;16(3):22-6. [Majborodin I.V., Maslov R.V., Mikheeva T.V., Elovskij A.A., Figurenko N.F., Maiborodina V.I., Shevela A.I., Anishchenko V.V. The possibility of the angiogenesis in tissues remote from the place of the multipotent mesenchymal stromal cell injection. *Molekulyarnaya meditsina.* 2018;16(3):22-6 (in Russian).]. doi: 10.29296/24999490-2018-03-04
29. Majborodin I.V., Maslov R.V., Miheeva T.V., Elovskij A.A., Figurenko N.F., Majborodina V.I., Shevela A.I., Anishchenko V.V. Makrofagal'naya adsorbciya mul'tipotentnyh mezenhimal'nyh stro-mal'nyh kletok kak dokazatel'stvo ih migracii po sosudam posle tka-nevoj in'ekcii. *Molekulyarnaya medicina.* 2018;16(4):56-61. [Maiborodin I.V., Maslov R.V., Mikheeva T.V., Elovskij A.A., Figurenko N.F., Maiborodina V.I., Shevela A.I., Anishchenko V.V. Macrophagal adsorption of multipotent mesenchymal stromal cells and their debris from vascular bed proves the migration of these cellular elements through the vessels after tissue injection. *Molekulyarnaya meditsina.* 2018;16(4):56-61 (in Russian).]. doi: 10.29296/24999490-2018-04-10.
30. Majborodin I.V., Morozov V.V., Anikeev A.A., Maslov R.V., Figurenko N.F., Matveeva V.A., Majborodina V.I. Nekotorye osobennosti mestnogo raspredeleniya mul'tipotentnyh mezenhimnyh stromal'nyh kletok posle in'ekcii v intaktnuyu myshechnuyu tkan' v eksperimente. *Kletochnye tekhnologii v biologii i medicine.* 2017;4(4):241-248. Maiborodin I.V., Morozov V.V., Anikeev A.A., Maslov R.V., Figurenko N.F., Matveeva V.A., Maiborodina V.I. Some Peculiarities of Local Distribution of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells after Their Injection into Intact Muscle Tissue in Experiment. *Bull Exp Biol Med.* 2018;164(4):554-560. doi:10.1007/s10517-018-4031-z.
31. Majborodin I.V., Maslov R.V., Miheeva T.V., Homenyuk S.V., Majborodina V.I., Morozov V.V., Ryaguzov M.E., Marchukov S.V., Kozlova YU.N. Raspredelenie mul'tipotentnyh mezenhimnyh stromal'nyh kletok i ih detrita po organizmu posle podkozhnogo vvedeniya. *Zhurnal obshchej biologii.* 2020;81(2):96-107. Maiborodin I.V., Maslov R.V., Miheeva T.V., Khomenyuk S.V., Maiborodina V.I., Morozov V.V., Ryaguzov M.E., Marchukov S.V., Kozlova Ju.N. The distribution of multipotent mesenchymal stromal cells and their detritus

throughout the organism after sub-cutaneous introduction. Zhurnal obshchei biologii. 2020;81(2):96–107. DOI: 10.31857/S0044459620020050.

32. Maiborodin I.V., Maslov R.V., Mikheeva T.V., Marchukov S.V., Maiborodina V.I., Shevela A.A. Opportunity for elimination of injected mul-tipotent stromal cells via lungs. Cellular Therapy and Transplantation (CTT). 2020;9(1):67-73. doi:10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-1-67-73.

33. Majborodin I.V., Maslov R.V., Ryaguzov M.E., Majborodina V.I., Lushnikova E.L. Disseminaciya mul'tipotentnyh stromal'nyh kletok v organizme posle ih in'ekcii v intaktnuyu i rezecirovannuyu pechen' v eksperimente. Kletochnye tekhnologii v biologii i medicine. 2022;(3):135-144. Maiborodin I.V., Maslov R.V., Ryaguzov M.E., Maibo-rodina V.I., Lushnikova E.L. Dissemination of multipotent stromal cells in the organism after their injection into the intact and reset liver in the experi-ment. Bull Exp Biol Med. 2022. DOI: 10.47056/1814-3490-2022-3-135-144.

Е.Н. Николаева

ОСОБЕННОСТИ СВОЙСТВ НЕРВНЫХ ПРОЦЕССОВ И ВНИМАНИЯ У ПОДРОСТКОВ НА СЕВЕРЕ

Аннотация. Качество образования, являющееся основной задачей школьного образования, зависит от функционального состояния центральной нервной системы, от уровня развития когнитивных функций организма школьника. Подростковый период отличается обусловленного перестройкой гормональных и нервных механизмов регуляции напряжением функционального состояния организма. Изменение и становление свойств нервных процессов в этом возрасте приводит к активации или, наоборот, к снижению когнитивных функций, к изменению поведенческих и эмоционально-мотивационных систем мозга.

Целью данной работы является исследование особенностей нервных процессов, функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) по параметрам зрительно-моторной реакции и основных свойств внимания у подростков в зависимости от гендерной принадлежности в период учебной деятельности в условиях Севера. Объектом исследования выступили подростки, учащиеся 7 – 8 классов общеобразовательных школ г. Якутска, в количестве 58 человек (30 девочек, 28 мальчиков), средний возраст которых составляет $13,96 \pm 0,11$ лет. Для оценки функционального состояния центральной нервной системы и особенностей свойств нервных процессов использовали метод простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и реакции выбора (РВ) с помощью аппаратно-программного комплекса «НС-Психотест» (Иваново, Нейрософт). Основные свойства внимания (объем внимания, распределение и переключаемость внимания) исследовали с помощью методики красно-черных таблиц Шульте-Платонова на аппаратно-программном комплексе (АПК) «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия).

Результаты наших исследований показали, что у более половины подростков всех исследуемых групп отмечается низкий уровень функционального состояния, что указывает на наличие процесса торможения в центральной нервной системе, состояния утомления, снижения психической работоспособности и когнитивной деятельности. Выявлено наличие различий по гендерной принадлежности. Так, у подростков отмечается наличие гендерных различий по всем параметрам простой зрительно-моторной реакции, преобладание инертности нервных процессов у девочек и преобладание неуравновешенности нервных процессов у мальчиков. Отмечено наличие достоверных гендерных различий также по таким свойствам внимания, как объем и распределение внимания.

Ключевые слова: адаптация, подростки, нейродинамические свойства, внимание, функциональное состояние, север, свойства внимания, сенсомоторные реакции, нервные процессы, когнитивные функции.

Е.Н. Nikolaeva

PROPERTIES OF THE NERVOUS SYSTEM AND ATTENTION IN ADOLESCENTS IN THE NORTH

Abstract. The quality of education, which is the main task of secondary education, depends on the functional state of the central nervous system, on the level of development of cognitive functions of the student's body. The teenage period is characterized by the stress of the functional state of the body due to the restructuring of hormonal and nervous regulation mechanisms. The change and formation of the properties of nervous processes

НИКОЛАЕВА Евгения Николаевна – к.б.н., доцент кафедры «Нормальная и патологическая физиология» медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. E-mail: en.nikolaeva@mail.ru, к.т. 8(964)4187396.

NIKOLAEVA Evgenia Nikolaevna – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: en.nikolaeva@mail.ru, tel. +7(964)4187396.

at this age leads to activation or, conversely, to a decrease in cognitive functions, to a change in behavioral and emotional-motivational systems of the brain. The purpose of this work is to study the features of nervous processes, the functional state of the central nervous system according to the parameters of sensorimotor reaction and the main properties of attention in adolescents, depending on gender, during the period of educational activity in the North. The object of the study was teenagers, students of grades 7-8 of secondary schools in Yakutsk, in the number of 58 people (30 girls, 28 boys), whose average age is 13.96 ± 0.11 years. To assess the functional state of the central nervous system and the characteristics of the properties of nervous processes, the method of simple visual-motor reaction (PMR) and choice reaction (RV) was used using the hardware and software complex "NS-Psychotest" (Ivanovo, Neurosoft). The main properties of attention (volume of attention, distribution and switchability of attention) were investigated using the technique of the red-black tables of Schulte-Platonov at the agro-industrial complex "NS-Psychotest" (LLC "Neurosoft", Ivanovo, Russia).

The results of our research showed that more than half of the adolescents of all the studied groups have a low level of functional state, which indicates the presence of a process of inhibition in the central nervous system; a state of fatigue; a decrease in mental performance and cognitive activity. The presence of differences in gender identity was revealed. Thus, in adolescents, there are gender differences in all parameters of a simple visual-motor reaction, the predominance of inertia of nervous processes in girls and the predominance of imbalance of nervous processes in boys. The presence of significant gender differences is also noted in such properties of attention as the volume and distribution of attention.

Keywords: adaptation, adolescents, neurodynamic properties, attention, functional state, north, attention properties, sensorimotor reactions, nervous processes, cognitive functions.

Введение.

Комплекс экстремальных природно-климатических и социальных факторов требуют большего напряжения адаптационных механизмов и функционального состояния нервной системы организма в условиях Севера. Эффективность адаптации к условиям среды, уровень физического и психического развития, качество учебной деятельности зависит от функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС). Развитие информационно-технических систем, внедрение новых методик обучения оказывают дополнительное отрицательное влияние на функциональное состояние и качество когнитивных функций организма детей и подростков, отражаясь на свойствах ЦНС. Подростковый возраст, характеризующийся интенсивной перестройкой нервной системы, созреванием регуляторных и психологических систем мозга, отличается высоким напряжением всех регуляторных механизмов, в том числе нервной, определяющих особенности поведенческой и когнитивной деятельности [1, 2]. В связи с этим исследование особенностей функционального состояния нервной системы, параметров когнитивных функций и работоспособности нервной системы организма подростков, влияющих на качество обучения, является вопросом, не теряющим своей актуальности.

Время простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) многими исследователями рассматривается как интегральный показатель функционального состояния ЦНС, отражающий нейродинамические свойства нервной системы, уровень работоспособности и активации головного мозга [3, 4]. Взаимодействие и соотношение нервных процессов определяют их три основных свойства: силу возбуждения и торможения в ЦНС; подвижность, т.е. скорость, с которой возбуждение сменяет торможение и наоборот; уравновешенность, т.е. баланс между процессами возбуждения и торможения. Оптимальное соотношение нервных процессов и скоординированная деятельность физиологических систем организма способствует достижению высокого уровня умственной работоспособности [2, 5].

Согласно представлениям современной нейронауки, внимание, обеспечивая все познавательные процессы, является обязательным условием любой сознательной деятельности [6]. Как показывают исследования, для реализации деятельности обучения и восприятия материала необходим оптимальный уровень функционирования сенсорной и интеллектуальной систем мозга, обеспечивающих реализацию процессов внимания [5].

Таким образом, целью данной работы является исследование функционального состояния нервной системы и основных свойств внимания у подростков 13 – 14 лет в условиях Севера.

Материал и методы исследования.

Работа выполнена на базе медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. В исследовании приняли участие учащиеся общеобразовательных школ г. Якутска – подростки в возрасте $13,96 \pm 0,11$ лет (30 девочек, 28 мальчиков). На момент проведения исследования все испытуемые были признаны практически здоровыми. Исследование проводилось в первой половине дня до 11 часов во время обычного учебного процесса.

Регистрация показателей сенсомоторных реакций проводилась с помощью аппаратно-программного комплекса «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», г. Иваново, Россия). Изучали показатели простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции – реакции выбора (РВ). Оценивали следующие параметры: 1) среднее время реакций (ВР ПЗМР и ВР РВ), отражающие среднюю скорость зрительно-моторных реакций: чем ниже значение ВР, тем выше скорость реакций; 2) среднее значение стандартного отклонения (SD), которое является показателем стабильности сенсомоторных реакций; 3) количество ошибок и коэффициент точности Уиппла (КТ) – соотношение ошибок и правильных реакций. По методике ПЗМР, согласно критериям Т.Д. Лоскутовой, определяли следующие параметры текущего функционального состояния ЦНС и общей работоспособности: функциональный уровень системы (ФУС), устойчивость реакции (УР) и уровень функциональных возможностей (УФВ). Величина ФУС определяется положением вариационной кривой относительно оси абсцисс, т.е. абсолютными значениями времени ПЗМР. Чем больше величина этого показателя, тем выше функциональный уровень ЦНС. УР обратно пропорциональна показателю рассеивания времени реакции и характеризует устойчивость состояния ЦНС. УФВ определяет способность организма формировать адекватную заданию функциональную систему и длительно ее удерживать [3].

Свойства внимания (объем, распределение и переключаемость) исследовали с помощью методики красно-черных таблиц Шульте-Платонова на АПК «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Excel 7.0 и StatPlus 2007 Professional. Характер распределения выборок, определенный по критерию Колмогорова-Смирнова, соответствует нормальному. Применялись методы описательной статистики: вычислялись среднее арифметическое (М), стандартная ошибка (m). Для сравнения достоверности различий применялся t-критерий Стьюдента. Для оценки степени связи между исследованными показателями использовали коэффициент корреляции Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Исследование показателей ПЗМР и РВ среди подростков показало следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1 – Показатели сенсомоторных реакций и функционального состояния ЦНС у подростков ($M \pm m$)

	Мальчики (n=28)	Девочки (n=30)	p-уровень
ВР ПЗМР, мсек	$217,24 \pm 4,19$	$228,31 \pm 4,28$	0,05 ¹
SD ПЗМР, мсек	$72,15 \pm 4,51$	$59,78 \pm 3,85$	0,04 ¹
КТ Уиппла, у.е.	$0,03 \pm 0,007$	$0,015 \pm 0,002$	0,04 ¹
Общее число ошибок, у.е.	$4,85 \pm 0,98$	$2,28 \pm 0,49$	0,02 ¹
ВР РВ, мсек	$344,24 \pm 13,64$	$383,65 \pm 15,07$	0,05 ¹
ФУС, у.е.	$4,63 \pm 0,2$	$4,41 \pm 0,12$	0,3
УР, у.е.	$2,01 \pm 0,22$	$1,93 \pm 0,14$	0,7
УФВ, у.е.	$3,68 \pm 0,23$	$3,51 \pm 0,16$	0,5

¹ – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$)

Полученные нами средние значения ВР ПЗМР и ВР РВ в исследуемых группах соответствуют возрастным нормативным показателям [2, 5, 6]. У девочек, по сравнению с мальчиками, ВР ПЗМР больше, что свидетельствует о низкой скорости ПЗМР и обусловлено, вероятно, некоторой инертностью нервных процессов и преобладанием процессов торможения в ЦНС.

По сравнению с результатами исследований, проведенных в других регионах, полученные нами результаты ВР сенсомоторных реакций ниже [7, 8, 9], что свидетельствует о более быстрой скорости реакций. Известно, что показатель ВР РВ в большей степени отражает общий уровень психоэмоционального напряжения. По показателям ВР сенсомоторных реакций у более половины (55 %) подростков отмечается средняя скорость реакции. Меньше всего количество подростков, имеющих высокую скорость реакций (12 %). Скорость сенсомоторных реакций зависит от нейродинамических свойств нервных процессов, таких как подвижность и уравновешенность [3].

Подвижность нервных процессов играет большую роль в адаптации организма к изменяющимся условиям среды. Более быстрое и легкое изменение динамического стереотипа и приспособление к изменяющимся условиям среды зависят от скорости смены процессов возбуждения и торможения в нервной системе. Известно, что люди с высокой функциональной подвижностью нервных процессов отличаются оптимальным течением адаптационных процессов и более устойчивы к воздействию стрессогенных факторов [9, 10, 11, 12]. Более точно о подвижности нервных процессов можно судить по показателю ВР РВ, по результатам которых у девочек подвижность нервных процессов отмечается как промежуточный тип, тогда как у мальчиков результат ВР РВ оценивается как подвижный тип [3, 11].

Показателем уравновешенности нервных процессов может являться стандартное отклонение (SD), отражающее стабильность сенсомоторных реакций. Низкие значения этого показателя свидетельствуют об уравновешенности нервных процессов, а высокие – о неуравновешенности нервных процессов [3]. В нашем исследовании статистически значимо высокий показатель SD ПЗМР у мальчиков свидетельствует о неуравновешенности нервных процессов в сравнении с девочками. Об этом также свидетельствует большее количество ошибок при выполнении ПЗМР и высокий показатель КТ Уиппла у мальчиков. Неуравновешенность нервных процессов характеризуется преобладанием процессов возбуждения в нервной системе, что может привести к снижению концентрации и устойчивости внимания, точности выполнения задания.

Результаты показателей функционального состояния ЦНС, вычисленные по критериям Т.Д. Лоскутовой, по абсолютному значению скорости ПЗМР, не выявило наличия достоверных различий у подростков в зависимости от гендерной принадлежности (рис. 1).

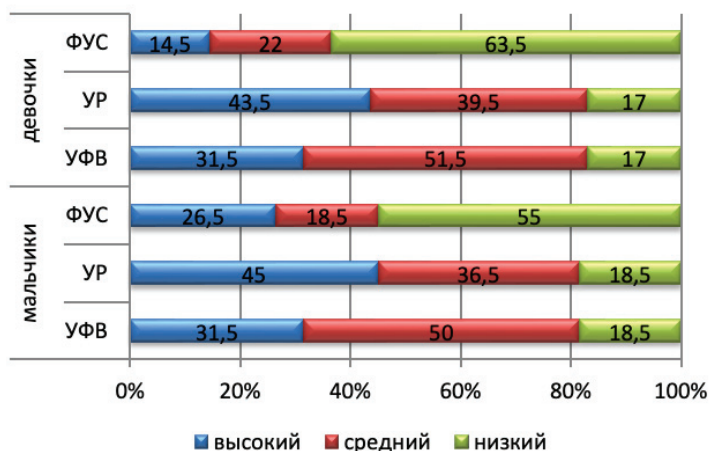


Рис. 1. Показатели функционального состояния ЦНС у подростков в зависимости от гендерной принадлежности (%)

По результатам наших исследований у большинства подростков, независимо от гендерной принадлежности (у 55 % мальчиков и 63,5 % девочек), отмечается низкий уровень функциональной устойчивости системы (ФУС). Усредненные показатели ФУС у девочек оцениваются как низкие, среди мальчиков – как средние (табл. 1). Корреляционный анализ, проведенный между показателем ФУС и ВР ПЗМР, выявил наличие положительной корреляционной связи средней степени ($r=0,55$, $p=0,05$). Данный результат позволяет сделать вывод, что низкий уровень ФУС у девочек может быть обусловлен инертностью нервных процессов.

По показателям устойчивости реакции (УР) и уровня функциональных возможностей (УФВ) среди подростков преобладают лица со средним показателем УР и УФВ. Уровень УР и УФВ создают оптимальную функциональную систему ЦНС для выполнения определенной деятельности и определяют работоспособность. Уровень работоспособности по показателям УР и УФВ показал, что у большинства подростков (у 56 % мальчиков и 59 % девочек) отмечается незначительное снижение работоспособности. Лиц, имеющих нормальную работоспособность нервной системы, среди мальчиков больше (38 %), чем среди девочек (23 %), что может объясняться большей подвижностью нервных процессов у мальчиков. Лиц, с высоким уровнем работоспособности, не выявлено.

Результаты исследования свойств внимания, представленные на рисунке 2, показали, что высокий объем внимания, характеризующий количество одновременно охваченных вниманием объектов, у девочек встречается в 2 раза чаще, чем у мальчиков.

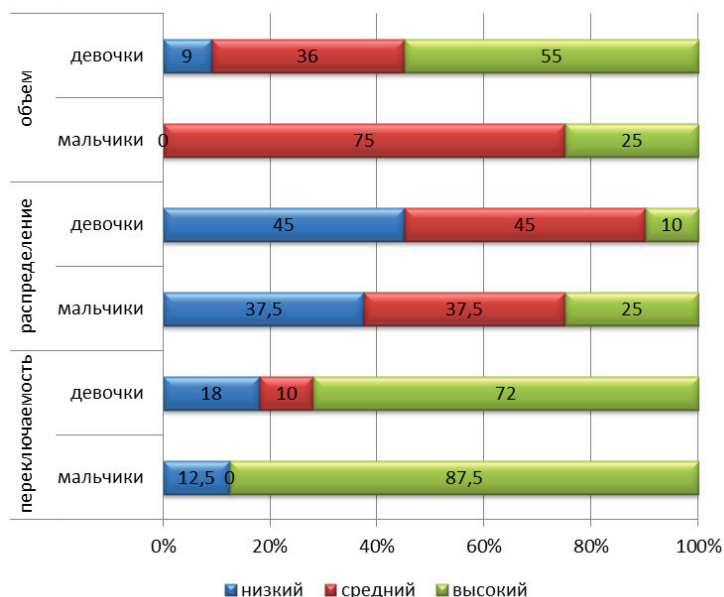


Рис. 2. Распределение свойств внимания у подростков в зависимости от гендерной принадлежности (%)

Распределение внимания, характеризующее возможность одновременного выполнения двух или нескольких видов деятельности, также имеет гендерные отличия. Среди мальчиков в 2,5 раза чаще отмечается высокое распределение внимания, чем у девочек. У девочек преобладают среднее и низкое распределение внимания. Переключаемость внимания отражает способность к быстрому переходу от одного вида деятельности к другой. Данное свойство внимания выше у большинства подростков. Причем среди мальчиков высокая переключаемость внимания встречается чаще (87,5 %), чем у девочек (72 %).

Проведение корреляции параметров сенсомоторных реакций со свойствами внимания выявило наличие связи скорости сложных сенсомоторных реакций (BP PB) с распределением внимания ($r=0,64$, $p=0,05$), SD PB с объемом внимания ($r=0,63$, $p=0,05$) и SD ПЗМР с переключаемостью внимания ($r=-0,52$, $p=0,05$). Скорость PB отражает подвижность нервных процессов, чем быстрее скорость PB, тем выше подвижность нервных процессов. Наличие положительной корреляции между данным показателем и распределением внимания позволяет сделать вывод, что высокая подвижность нервных процессов способствует повышению распределения внимания у исследуемых. Среднеквадратичное отклонение (SD) сенсомоторных способностей, отражающих уравнированность нервных процессов, имеет положительную корреляцию с объемом внимания. Так как высокая абсолютная величина показателя объема внимания оценивается как низкий объем, то данная зависимость свидетельствует о том, что чем выше неуравновешенность нервных процессов, тем ниже объем внимания. Наличие отрицательной корреляционной связи между показателем SD ПЗМР и переключаемостью внимания указывает на то, что неуравновешенность нервных процессов, характеризующийся преобладанием возбуждительных процессов, может привести к высокой переключаемости внимания.

Заключение.

Проведенное нами исследование выявило наличие гендерных отличий нейродинамических свойств нервной системы и свойств внимания. Установлено преобладание у девочек инертности и уравнированности, у мальчиков – подвижности и неуравновешенности нервных процессов. Установлена взаимосвязь между свойствами нервных процессов и параметрами внимания. Более высокая подвижность нервных процессов может определять высокое распределение внимания. Неуравновешенность нервных процессов может привести к снижению объема и повышению переключаемости внимания.

В обеих исследуемых группах более половины подростков имеют низкий функциональный уровень ЦНС, что может указывать на несоответствие психофизиологических возможностей организма подростков к предъявляемой учебной нагрузке в общеобразовательной школе.

Литература

1. Дубровинская Н.В. Психофизиологическая характеристика подросткового возраста // Физиология человека. 2015. Т.41. № 2. С. 113-122.
2. Звягина Н.В., Морозова Л.В. Возрастные особенности умственной работоспособности и внимания у детей и подростков города Архангельска // Новые исследования. 2011. Т.1. № 26. С. 66-76.
3. Мантрова И.Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике // Иваново: Нейрософт. 2007. 216 с.
4. Сарыг С.К., Будук-оол Л.К., Ховалык А.М. Характеристика функционального состояния нервной системы тувинских студентов по тесту простой зрительно-моторной реакции // Мат. VII Сиб. съезда физиологов 27-29 июня 2012 г. Красноярск. 2012. С. 468- 469.
5. Звягина Е.В., Харина И.Ф. Психофизиологические методы изучения свойств внимания как основа выявления синдрома дефицита внимания у студентов вуза физической культуры // Научно-педагогическое обозрение. Pedagogical Review. 2017. 2 (16). С.31-36.
6. Сунцов С.А. Характеристика свойств внимания спортсменов-единоборцев 12 лет // Биология. 2013. С. 96-101.
7. Бартош Т.П., Бартош О.П., Максимов А.Л. и др. Нейродинамические показатели старшекласников различных этнических групп Магаданской области // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. № 2. https://child-reprodhealth.ru/ru/jarticles_repr/261.html?SSr=5601348cbc11fffff27c__07e60b100b3820-7742
8. Тарасова О.Л., Четверик О.Н., Федоров А.И. и др. Особенности психофизиологической адаптации учащихся в различных условиях обучения // Вестник Новосибирского гос. пед. Университета. 2016. 1(29). С. 23-27.

9. Новикова Е.И., Мужиченко М.В., Надежкина Е.Ю. Особенности основных свойств внимания у подростков с аномалиями рефракции // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2021. 4(80). С. 51-54.

10. Тарасова О.Л., Казин Э.М., Федоров А.И. Комплексная оценка нейродинамических и вегетативных показателей у подростков: возрастные, гендерные и типологические особенности // Физиология человека. 2017. Т.43. № 1. С. 45-54.

11. Литвинова Н.А. Роль индивидуальных психофизиологических особенностей студентов в адаптации к умственной и физической деятельности: автореф. д-ра. биол. наук. Томск. 2008. 38 с.

12. Николаева Е.Н., Колосова О.Н. Физиологическая оценка состояния центральной нервной системы студентов в период учебной деятельности // Наука и образование. 2017. № 3. С. 96-100.

References

1. Dubrovinskaya N.V. Psihofiziologicheskaya harakteristika podrostkovogo vozrasta // Fiziologiya cheloveka. 2015. T.41. № 2. S. 113-122.

2. Zvyagina N.V., Morozova L.V. Vozrastnye osobennosti umstvennoj rabotosposobnosti i vnimaniya u detej i podrostkov goroda Arhangel'ska // Novye isledovaniya. 2011. T.1. № 26. С. 66-76.

3. Mantrova I.N. Metodicheskoe rukovodstvo po psihofiziologicheskoy i psihologicheskoy diagnostike // Ivanovo: Nejrosoft. 2007. 216 s.

4. Saryg S.K., Buduk-ool L.K., Hovalyk A.M. Harakteristika funkcional'nogo sostoyaniya nervnoj sistemy tuvinskih studentov po testu prostoj zritel'no-motornoj reakcii // Mat. VII Sib. s"ezda fiziologov 27-29 iyunya 2012 g. Krasnoyarsk. 2012. S. 468- 469.

5. Zvyagina E.V., Harina I.F. Psihofiziologicheskie metody izucheniya svojstv vnimaniya kak osnova vyavleniya sindroma deficita vnimaniya u studentov vuza fizicheskoy kul'tury // Nauchno-pedagogicheskoe obozrenie. Pedagogical Review. 2017. 2 (16). S.31-36.

6. Suncov S.A. Harakteristika svojstv vnimaniya sportsmenov-edinoborcev 12 let // Biologiya. 2013. S. 96-101.

7. Bartosh T.P., Bartosh O.P., Maksimov A.L. i dr. Nejrodynamichekije pokazateli starsheklassnikov razlichnyh etnicheskikh grupp Magadanskoj oblasti // Reproaktivnoe zdorov'e detej i podrostkov. 2013. № 2. https://child-reprodhealth.ru/ru/jarticles_repr/261.html?SSr=5601348cbc11ffffff27c__07e60b100b3820-7742

8. Tarasova O.L., CHetverik O.N., Fedorov A.I. i dr. Osobennosti psihofiziologicheskoy adaptacii uchashchihsya v razlichnyh usloviyah obucheniya // Vestnik Novosibirskogo gos. ped. Universiteta. 2016. 1(29). S. 23-27.

9. Novikova E.I., Muzhichenko M.V., Nadezhkina E.YU. Osobennosti osnovnyh svojstv vnimaniya u podrostkov s anomalijami refrakcii // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2021. 4(80). S. 51-54.

10. Tarasova O.L., Kazin E.M., Fedorov A.I. Kompleksnaya ocenka nejrodynamichekikh i vegetativnyh pokazatelej u podrostkov: vozrastnye, gendernye i tipologicheskie osobennosti // Fiziologiya cheloveka. 2017. T.43. № 1. S. 45-54.

11. Litvinova N.A. Rol' individual'nyh psihofiziologicheskikh osobennostej studentov v adaptacii k umstvennoj i fizicheskoy deyatelnosti: avtoref. d-ra. biol. nauk. Tomsk. 2008. 38 s.

12. Nikolaeva E.N., Kolosova O.N. Fiziologicheskaya ocenka sostoyaniya central'noj nervnoj sistemy studentov v period uchebnoj deyatelnosti // Nauka i obrazovanie. 2017. № 3. S. 96-100.

Ю.А. Соловьева, В.И. Пожидаева, А.В. Сорокина

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Аннотация: Хронические заболевания печени представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире. Значительная доля проявлений и осложнений хронических заболеваний печени обусловлена фиброзом печени и последующим его переходом в цирроз печени. Начальным и, более того, ключевым звеном в формировании фиброзных изменений печени являются синусоидальные эндотелиальные клетки печени (LSEC). Ввиду уникальной структуры и центральному положению эндотелиальной ткани печени в патогенезе фиброза, представляется актуальным представление современных данных в виде настоящего обзора. LSEC – это единственные эндотелиальные клетки в организме, лишенные базальной мембраны и содержащие трансцеллюлярные поры – фенестры. На самых начальных этапах процесса фиброгенеза LSEC меняют свой фенотип: теряют фенестры и развивают базальную мембрану, превращаясь в непрерывный эндотелий. LSEC участвуют в фиброзе посредством секреции ангиокринных сигналов, которые действуют как паракринные факторы, уравнивающие реакцию печени на повреждение в сторону фиброза или регенерации. Клетки LSEC чувствительны к малейшим изменениям микросреды, при длительном воздействии быстро меняют свой фенотип, нарушаются их многочисленные функции, в том числе сосудорасширяющая, противовоспалительная, антитромботическая и антифиброзная, а также регуляция ангиогенеза и регенерации, предотвращение активации HSC. Такие изменения фенотипа называются эндотелиальной дисфункцией. Потеря клетками LSEC фенестр (капилляризация) является начальным событием при фиброзе печени. Он предшествует активации HSC и способствует фиброзу и прогрессированию цирроза печени. Фенестры поддерживают гомеостаз печени, способствуют эффективной транспортировке липопротеинов, регулируют регенерацию печени и иммунную толерантность. Размеры фенестр LSEC составляют примерно 50-200 нм в диаметре, и большинство из них сгруппировано в несколько десятков ультраструктур, называемых ситовидными пластинками. Хроническое повреждение печени приводит к глубокой дедифференцировке LSEC, которые теряют свои вазопротекторные свойства и становятся сосудосуживающими, провоспалительными и протромботическими.

СОЛОВЬЕВА Юлия Алексеевна – ст. преп. кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677000 г. Якутск, ул. Ойунского, 27, кв. 317. Телефон: 8-924-560-15-91. E-mail: md.pop@mail.ru

SOLOVEVA Yulia Alekseevna – Senior Lecturer, Department of Hospital Therapy, Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000 Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27, apt. 317. Phone: 8-924-560-15-91. E-mail: md.pop@mail.ru

ПОЖИДАЕВА Валентина Ивановна – студент 2 курса стоматологического факультета группы 201-2 медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес 677008 г. Якутск, ул. Лермонтова, 102, кв. 206. Телефон: +7-924-563-67-57. E-mail: Chemodan_zla@mail.ru

POZHIDAEVA Valentina Ivanovna – 2nd year student, group 201-2, Faculty of Dentistry, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677008 Yakutsk, ul. Lermontova 102, apt. 206. Phone: +7-924-563-67-57. E-mail: Chemodan_zla@mail.ru

СОРОКИНА Анастасия Вячеславовна – студент 2 курса стоматологического факультета группы 201/1 медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677027 г. Якутск, ул. Горького, 94, кв. 129. Телефон: 8-999-467-54-06. E-mail: nastya14mor@mail.ru

SOROKINA Anastasia Vyacheslavovna – 2nd year student, group 201/1, Faculty of Dentistry, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677027 Yakutsk, ul. Gorkogo, 94, apt. 129. Phone: +7-999-467-54-06. E-mail: nastya14mor@mail.ru

Основные молекулярные нарушения регуляции, наблюдаемые в LSEC при хроническом заболевании печени, включают потерю фенестр и развитие базальной мембраны, которые препятствуют обмену молекул, таких как липопротеины и кислород, с гепатоцитами, способствуя стеатозу и паренхиматозному апоптозу; снижение NO за счет подавления KLF2 и активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) вместе с усилением поглощения NO, опосредованного АФК, что приводит к активации звездчатых клеток печени и отложению внеклеточного матрикса; повышенную продукцию вазоконстрикторов (таких как эндотелин 1 или тромбоксан А2) и провоспалительных цитокинов, что еще больше усугубляет сужение синусоидов. Эти патологические изменения приводят к синусоидальной вазоконстрикции, микрососудистой дисфункции, фиброзу и, в конечном итоге, к развитию портальной гипертензии. Таким образом, LSEC играют сложные взаимосвязанные роли в поддержании гомеостаза печени и участвуют в качестве факторов воспаления и фиброгенеза при заболеваниях печени. Их уникальное положение, фенотип и функция делают их привлекательными кандидатами для органоспецифической терапии, и вполне вероятно, что в будущем будет испытано больше методов лечения, нацеленных на эти клетки, в качестве новых методов лечения для уменьшения повреждения печени и воспаления, а также для предотвращения или обращения вспять фиброгенеза.

Ключевые слова: печень, синусоидальные эндотелиальные клетки печени, LSEC, фиброз печени, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс.

Yu. A. Soloveva, V.I. Pozhidaeva, A.V. Sorokina

THE ROLE OF ENDOTHELIUM IN THE FORMATION OF LIVER FIBROSIS

Abstract. Chronic liver disease is a worldwide health problem. A significant proportion of the manifestations and complications of chronic liver diseases is due to liver fibrosis and its subsequent transition to liver cirrhosis. The initial and the key link in the formation of fibrotic changes in the liver are liver sinusoidal endothelial cells (LSEC). In view of the unique structure and central position of the liver endothelial tissue in the pathogenesis of fibrosis, it seems relevant to present current data in the form of this review. LSECs are the only endothelial cells in the body that lack a basement membrane and contain transcellular pores called fenestrae. At the initial stages of the fibrogenesis process, LSECs change their phenotype: they lose fenestrae and develop a basement membrane, turning into a continuous endothelium. LSECs are involved in fibrosis through the secretion of angiocrine signals that act as paracrine factors that balance the liver's response to injury towards fibrosis or regeneration. LSEC cells are very sensitive to the slightest changes in the microenvironment, with prolonged exposure they quickly change their phenotype, their numerous functions are disrupted, including vasodilator, anti-inflammatory, antithrombotic and antifibrotic, as well as the regulation of angiogenesis and regeneration, and prevention of HSC activation. Such changes in the phenotype are called endothelial dysfunction. Loss of fenestres (capillaryization) by LSEC cells is the initial event in liver fibrosis. It precedes HSC activation and promotes fibrosis and progression to cirrhosis. Fenestra maintains liver homeostasis, promotes efficient transport of lipoproteins, regulates liver regeneration and immune tolerance. LSEC fenestra are approximately 50-200 nm in diameter, and most of them are clustered into several dozen ultrastructures called sieve plates. Chronic liver injury leads to deep dedifferentiation of LSECs, which lose their vasoprotective properties and become vasoconstrictive, proinflammatory, and prothrombotic. Major molecular dysregulations seen in LSEC in chronic liver disease include fenestra loss and basement membrane development that interfere with the exchange of molecules such as lipoproteins and oxygen with hepatocytes, promoting steatosis and parenchymal apoptosis; reduction of NO by suppression of KLF2 and endothelial NO synthase (eNOS) activity, together with an increase in ROS-mediated NO uptake, leading to activation of hepatic stellate cells and deposition of extracellular matrix; increased production of vasoconstrictors (such as endothelin 1 or thromboxane A2) and pro-inflammatory cytokines, further exacerbating sinusoidal constriction. These pathological changes lead to sinusoidal vasoconstriction, microvascular dysfunction, fibrosis, and ultimately portal hypertension. Thus, LSECs play complex interrelated roles in maintaining liver homeostasis and are involved as factors in inflammation and fibrogenesis in liver diseases. Their unique position, phenotype, and function make them attractive candidates for organ-specific therapies, and it is likely that more therapies targeting these cells will be tested in the future as novel therapies to reduce liver damage and inflammation, and to prevent or reversal of fibrogenesis.

Keywords: liver, liver sinusoidal endothelial cells, LSEC, liver fibrosis, endothelial dysfunction, oxidative stress.

Введение.

Хронические заболевания печени представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире, от которой страдают более 800 миллионов человек, а уровень смертности составляет около 2 миллионов смертей в год [1, 2]. Хронические заболевания печени в основном обусловлены хронической инфекцией гепатотропными вирусами, такими как вирус гепатита В [3] и вирус гепатита С [4], избыточное потребление алкоголя (алкогольная болезнь печени) [5], неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [6], аутоиммунные заболевания печени, включая первичный билиарный цирроз (ПБЦ) [7], первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [8] и аутоиммунный гепатит (АИГ) [9], наследственные заболевания, включая болезнь Вильсона [10], гемохроматоз [11] и дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина [12]. Значительная доля проявлений и осложнений хронических заболеваний печени обусловлена фиброзом печени и последующим его переходом в цирроз печени (ЦП) [13, 14]. ЦП в свою очередь обуславливает высокий риск развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦК), который составляет 75 – 80 % первичных злокачественных новообразований печени, являясь пятой по распространенности солидной злокачественной опухолью и третьей ведущей причиной смерти от рака во всем мире [15].

Фиброгенез печени представляет собой динамичный, высокоинтегрированный молекулярный, клеточный и тканевой процесс, ответственный за прогрессирующее избыточное накопление компонентов внеклеточного матрикса и поддерживаемый активацией печеночных миофибробластов, гетерогенной популяцией пролиферативных, мигрирующих и профиброгенных клеток, которые также модулируют воспалительный/иммунный ответ и ангиогенез [16, 17, 18]. Данные изменения в конечном итоге приводят к прогрессирующему фиброзу паренхимы и развитию ЦП, конечной стадии хронического заболевания печени.

Начальным и, более того, ключевым звеном в формировании фиброзных изменений печени являются синусоидальные эндотелиальные клетки печени (Liver sinusoidal endothelial cell – LSEC), образующие уникальную структуру в составе так называемой «чудесной сети» – печеночные синусоиды [19, 20]. Ввиду уникальной структуры и центрального положения эндотелиальной ткани печени в патогенезе фиброза представляется актуальным представление современных данных в виде настоящего обзора.

Эндотелий как центральное звено патогенеза фиброза печени. Печень обладает уникальным сосудистым снабжением, где взаимодействуют две основные венозные сосудистые системы (воротная вена и нижняя полая вена, так называемая «чудесная сеть») и печеночная артерия. Сосуды последовательно разветвляются на большее количество ветвей и капилляров, пока не сходятся и не образуют сосудистую сеть, которая покрывает печеночный синусоид [21, 22]. Гепатоциты, организованные в шестиугольные дольки, представляют собой паренхиматозные клетки печени, отделенные от тонкостенного синусоидального эндотелия пространством Диссе. В этом пространстве располагаются звездчатые клетки печени, способствующие поддержанию синусоидального тонуса и жесткости печени за счет высвобождения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). Резидентные макрофаги, происходящие из моноцитов, также известные как клетки Купфера, находятся в просвете синусоидов и являются первой линией защиты иммунной системы печени [19, 20, 21].

LSEC – это единственные эндотелиальные клетки в организме, лишенные базальной мембраны и содержащие трансцеллюлярные поры, называемые фенестрами [23, 24]. Пористость синусоидальных LSEC обеспечивает двунаправленный пассивный транспорт липопротеинов, лекарств и растворенных веществ между капиллярами печени и паренхимой печени. Эта пористость реализуется через фенестры – трансцеллюлярные поры диаметром в диапазоне 50–300 нм,

обычно сгруппированные вместе в ситовидных пластинах [25]. LSEC и клетки Купфера выступают первым защитным барьером и способствуют гемостазу, тромбозу, транспорту метаболитов, воспалению, ангиогенезу и регуляции сосудистого тонуса. Они участвуют в клеточном ответе печени на повреждение, регулируя соседние клетки [26, 27]. Это в основном звездчатые клетки печени (HSC), являющиеся основным источником внеклеточного матрикса (ECM). Фиброз – это обратимая реакция на острое или хроническое повреждение, представляющее собой накопление ECM для ограничения повреждающего фактора, которое может быть устранено после его устранения. Однако если повреждающий стимул превышает регенеративную способность печени и повреждение сохраняется, то реакция становится чрезмерной и приводит к прогрессированию фиброза, заменяя клетки печеночной паренхимы на рубцовую ткань, которая нарушает сосудистую архитектуру и паренхиму печени [28]. На самых начальных этапах процесса фиброгенеза LSEC меняют свой фенотип: теряют фенестры и развивают базальную мембрану (напомним, LSEC – единственные эндотелиальные клетки, не имеющие базальной мембраны в организме человека), превращаясь в непрерывный эндотелий. Этот процесс называется капилляризацией [29, 30]. LSEC участвуют в фиброзе посредством секреции ангиокринных сигналов, которые действуют как паракринные факторы, уравнивающие реакцию печени на повреждение в сторону фиброза или регенерации [31].

Окислительный стресс как триггер дисфункции LSEC. Как было сказано выше, LSEC управляют начальным ответом на воздействие повреждающих факторов: белков вирусов гепатита В, гепатита С, триглицеридов и т.д. Дисфункция эндотелия главным образом зависит от образования активных форм кислорода (АФК) и воспалительного процесса [32, 33]. Окислительный стресс представляет собой дисбаланс между производством оксидантов и антиоксидантной защитой, который может привести к повреждению биологических систем [34]. АФК могут индуцировать активацию HSC, что приводит к отложению белков внеклеточного матрикса (ВКМ), фиброзу, циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). Антиоксиданты, ядерный фактор-2, родственный фактору-2 (NRF2), и оксид азота (NO) играют антифиброзную роль, ингибируя активацию HSC, индуцированную АФК. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) может синтезировать большие количества NO в печени [35, 36].

Помимо активации HSC, АФК избирательно повреждают LSEC и изменяют фенотип LSEC при повреждении печени, а также модулируют экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов в воспалительных клетках [37], инициируя устойчивый воспалительный ответ [38].

Воспаление также инициируется в результате повреждения печени, вызванного несколькими причинами, включая инфекции, некроз тканей и инородные тела (такие как липиды). Воспаление само по себе также способно изменять сосудорасширяющую способность LSEC за счет снижения биодоступности NO и увеличения продукции АФК за счет изменения проницаемости и приспособленности митохондрий, что в целом способствует дисфункции LSEC [39].

Эндотелиальная дисфункция и прогрессирование фиброза. Клетки LSEC чувствительны к малейшим изменениям микросреды, при длительном воздействии быстро меняют свой фенотип, нарушаются их многочисленные функции, в том числе сосудорасширяющая, противовоспалительная, антитромботическая и антифиброзная, а также регуляция ангиогенеза и регенерации, предотвращение активации HSC. Такие изменения фенотипа называются эндотелиальной дисфункцией. Эндотелиальная дисфункция возникает еще до начала фиброза независимо от происхождения повреждения. Рассмотрим основные компоненты [19, 20].

Потеря клетками LSEC фенестр (капилляризация) является начальным событием при фиброзе печени. Он предшествует активации HSC и способствует фиброзу и прогрессированию циррозу печени [17, 18]. Фенестры поддерживают гомеостаз печени, способствуют эффективной транспортировке липопротеинов, регулируют регенерацию печени и иммунную толерантность. Размеры фенестр LSEC составляют примерно 50 – 200 нм в диаметре, и большинство из них сгруппировано в несколько десятков ультраструктур, называемых ситовидными пла-

стинками [41]. Не только сужение фенестр, но и образование ВКМ в пространстве Диссе и последующее превращение его в базальную мембрану нарушают двунаправленное прохождение молекул, увеличивая отложение богатых триглицеридами остатков хиломикронов в сосудистом русле и усугубляя повреждение печени. Кроме того, капилляризация часто приводит к снижению клиренса лекарственных веществ, а также к меньшему взаимодействию между клетками Купфера и гепатоцитами. Капилляризация является динамическим процессом, и он может быть обращен вспять после удаления триггера [42].

Известно, что NO контролирует фенотип LSEC. Синтез NO регулируется: фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), секретлируемый HSC, гепатоцитами; транскрипционным фактором KLF2), регулирующим биодоступность NO, а также геном eNOS. Одним из ключевых событий, связанных с эндотелиальной дисфункцией, является нарушение регуляции сосудистого тонуса. Во время повреждения печени LSEC снижают свою способность вырабатывать и реагировать на NO, циклооксигеназу и простагландин I₂ (PGI₂) и увеличивают выработку вазоконстрикторов (эндотелин-1, тромбосан A₂, ангиотензин II). Это нарушение равновесия не только изменяет фенотип LSEC, но также способствует активации HSC, способствуя его активации и способности к сокращению. Более того, активированные HSC обладают сократительной способностью и, поскольку они находятся над эндотелием, они дополнительно повышают сосудистый тонус [43, 44].

Ввиду уникального положения эндотелиальной ткани печени и ее постоянного взаимодействия с продуктами бактериального происхождения LSEC индуцируют экспрессию противовоспалительных цитокинов для поддержания состояния иммунной невосприимчивости [45]. Однако в присутствии повреждающих стимулов может возникнуть устойчивый иммунный ответ, и LSEC становятся провоспалительными и начинают секретировать широкий спектр цитокинов и хемокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 и CCL2). Более того, поврежденные гепатоциты и воспалительные клетки выделяют медиаторы воспаления, способные дополнительно активировать LSEC и пролонгировать воспалительную реакцию [46]. Таким образом, LSEC действуют как эффекторные клетки, способствующие воспалению, и являются основными мишенями воспалительных клеток, способствуя обоим путям усиления фиброзного ответа.

Потеря анти-тромботических свойств. Во время эндотелиальной дисфункции LSEC теряют свой антитромботический фенотип, изменяя экспрессию про- и антитромботических факторов. Дисфункциональный LSEC подвергается воздействию фактор Виллебранда, интегрин и другие рецепторы, которые взаимодействуют с активированными тромбоцитами, что в конечном итоге приводит к образованию тромбов, а также ослабляет экспрессию тромбомодулина, NO или PGI₂. LSEC, способствуя активации каскада свертывания и, в частности, генерации тромбина и рецепторов, активируемых протеазой (PARs), может индуцировать микротромбоз и отмирание паренхимы, процессы, связанные с прогрессированием фиброза [38, 39, 40].

LSEC при хроническом повреждении печени. Хроническое повреждение печени приводит к глубокой дедифференцировке LSEC, которые теряют свои вазопротекторные свойства и становятся сосудосуживающими, провоспалительными и протромботическими. Основные молекулярные нарушения регуляции, наблюдаемые в LSEC при хроническом заболевании печени, включают потерю фенестр и развитие базальной мембраны, которые препятствуют обмену молекул, таких как липопротеины и кислород, с гепатоцитами, способствуя стеатозу и паренхиматозному апоптозу; снижение NO за счет подавления KLF2 и активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) вместе с усилением поглощения NO, опосредованного АФК, что приводит к активации звездчатых клеток печени и отложению внеклеточного матрикса; повышенную продукцию вазоконстрикторов (таких как эндотелин 1 или тромбосан A₂) и провоспалительных цитокинов, что еще больше усугубляет сужение синусоидов. Эти патологические изменения приводят к синусоидальной вазоконстрикции, микрососудистой дисфункции, фиброзу и, в конечном итоге, к развитию портальной гипертензии.

Здоровая печень обладает способностью к регенерации после повреждения, но, когда регенеративный ответ недостаточен или превышен, развивается фиброз. Решающая роль в регенеративном ответе печени принадлежит LSEC путем контроля пролиферации гепатоцитов. LSEC управляет реакцией микросреды печени и балансирует регенерацию над фиброзом. Однако aberrантная активация LSEC в контексте хронического повреждения провоцирует потерю их регенеративной способности и вызывает фиброз печени [41, 42].

Таким образом, LSEC играют сложные взаимосвязанные роли в поддержании гомеостаза печени и участвуют в качестве факторов воспаления и фиброгенеза при заболеваниях печени. Их уникальное положение, фенотип и функция делают их привлекательными кандидатами для органоспецифической терапии, и вполне вероятно, что в будущем будет испытано больше методов лечения, нацеленных на эти клетки, в качестве новых методов лечения для уменьшения повреждения печени и воспаления, а также для предотвращения или обращения вспять фиброгенеза.

Литература

1. Parola M., Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues // *Mol Aspects Med.* – 2019. – № 65 – P. 37-55. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
2. Ginès P., Castera L., Lammert F. et al. LiverScreen Consortium Investigators. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases // *Hepatology.* – 2022. – № 75(1). – P. 219-228. doi: 10.1002/hep.32163.
3. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – № 3(6). – P. 383-403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
4. Spearman C.W., Dusheiko G.M., Hellard M., Sonderup M. Hepatitis C // *Lancet.* – 2019. – № 394(10207). – P. 1451-1466. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32320-7.
5. Seitz H.K., Bataller R., Cortez-Pinto H. et al. Alcoholic liver disease // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – № 4(1). – P. 16. doi: 10.1038/s41572-018-0014-7.
6. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease // *Lancet.* – 2021. – № 397(10290). – P. 2212-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
7. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis // *Clin Mol Hepatol.* – 2021. – № 27(1). – P. 1-21. doi: 10.3350/cmh.2020.0028.
8. Sarcognato S., Sacchi D., Grillo F., et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis // *Pathologica.* – 2021. – № 113(3). – P. 170-184. doi: 10.32074/1591-951X-245.
9. Sucher E., Sucher R., Gradistanac T., Brandacher G., Schneeberger S., Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies // *J Immunol Res.* – 2019. – № 2019. P.9437043. doi: 10.1155/2019/9437043.
10. Sandahl T.D., Laursen T.L., Munk D.E., Vilstrup H., Weiss K.H., Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update // *Hepatology.* – 2020. – № 71(2). – P. 722-732. doi: 10.1002/hep.30911.
11. Brissot P., Pietrangelo A., Adams P.C., de Graaff B., McLaren C.E., Lóréal O. Haemochromatosis // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – № 4. P. 18016. doi: 10.1038/nrdp.2018.16.
12. Craig T.J., Henao M.P. Advances in managing COPD related to $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency: An under-recognized genetic disorder // *Allergy.* – 2018. – № 73(11). – P. 2110-2121. doi: 10.1111/all.13558.
13. Sun M., Kisseleva T. Reversibility of liver fibrosis // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2015. – № 39. – P. S 60–3.
14. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis // *J Clin Invest.* – 2005. – № 115. – P. 209–18. <https://doi.org/10.1172/JCI24282>
15. World Health Organization (WHO). Viral Hepatitis B Fact Sheet June 24, 2022 [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

16. Aydın M.M., Akçalı K.C. Liver fibrosis // *Turk J Gastroenterol.* – 2018. – № (1). – P. 14-21. doi: 10.5152/tjg.2018.17330.
17. Maurizio P., Massimo P. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues // *Molecular Aspects of Medicine.* – 2019. – № 65. P. 37-55. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
18. Povero D., Busletta C., Novo E., di Bonzo L.V., Cannito S., Paternostro C., Parola M. Liver fibrosis: a dynamic and potentially reversible process // *Histol Histopathol.* – 2010. – № 25(8). – P. 1075-91. doi: 10.14670/HH-25.1075.
19. Lafoz E., Ruat M., Anton A., Oncins A., Hernández-Gea V. The Endothelium as a Driver of Liver Fibrosis and Regeneration // *Cells.* – 2020. – № 9(4). – P. 929. doi: 10.3390/cells9040929.
20. Gracia-Sancho J., Caparrós E., Fernández-Iglesias A., Francés R. Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – № 18(6). – P. 411-431. doi: 10.1038/s41575-020-00411-3.
21. Gracia-Sancho J., Marrone G., Fernández-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – № 16. – P. 221-234.
22. Smedsrød B. et al. Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. – 1994. – № 35. – P. 1509-1516.
23. Couvelard A., Scoazec J.Y., Dauge M.C., Bringuier A.F., Potet F., Feldmann G. Structural and Functional Differentiation of Sinusoidal Endothelial Cells during Liver Organogenesis in Humans // *Blood.* – 1996. – № 87. – P. 4568-4580. doi: 10.1182/blood.V87.11.4568.bloodjournal87114568
24. McCuskey R.S. Morphological Mechanisms for Regulating Blood Flow through Hepatic Sinusoids // *Liver Int.* – 2000. – № 20. – P. 3-7. doi: 10.1034/j.1600-0676.2000.020001003.x.
25. Szafranska K., Kruse L.D., Holte C.F., McCourt P., Zapotoczny B. The wHole Story About Fenestrations in LSEC // *Front Physiol.* – 2021. – № 12. – P. 735573. doi: 10.3389/fphys.2021.735573.
26. Tanoi T., Tamura T., Sano N., Nakayama K., Fukunaga K., Zheng Y.-W., Akhter A., Sakurai Y., Hayashi Y., Harashima H., et al. Protecting Liver Sinusoidal Endothelial Cells Suppresses Apoptosis in Acute Liver Damage // *Hepatol. Res.* – 2016. – № 46. – P. 697-706. doi: 10.1111/hepr.12607.
27. Golse N., Bucur P.O., Adam R., Castaing D., Sa Cunha A., Vibert E. New Paradigms in Post-Hepatectomy Liver Failure // *J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – № 17. – P. 593-605. doi: 10.1007/s11605-012-2048-6.
28. Pellicoro A., Ramachandran P., Iredale J.P., Fallowfield J.A. Liver Fibrosis and Repair: Immune Regulation of Wound Healing in a Solid Organ // *Nat. Rev. Immunol.* – 2014. – № 14. – P.181-194. doi: 10.1038/nri3623.
29. Xie G., Wang X., Wang L.L., Wang L.L., Atkinson R.D., Kanel G.C., Gaarde W.A., Deleve L.D. Role of Differentiation of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Progression and Regression of Hepatic Fibrosis in Rats // *Gastroenterology.* – 2012. – № 142. – P. 918-927 doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.017.
30. Smedsrød B., Pertoft H., Gustafson S., Laurent T.C. Scavenger Functions of the Liver Endothelial Cell // *Biochem. J.* – 1990. – № 266. – P. 313. doi: 10.1042/bj2660313.
31. De Rudder M., Dili A., Stärkel P., Leclercq I.A. Critical Role of LSEC in Post-Hepatectomy Liver Regeneration and Failure // *Int J Mol Sci.* – 2021. – № (15). – P. 8053. doi: 10.3390/ijms22158053.
32. Hunt N.J., Kang S.W.S., Lockwood G.P., Le Couteur D.G., Cogger V.C. Hallmarks of Aging in the Liver // *Comput Struct Biotechnol J.* – 2019. – № 17. – P. 1151-1161. doi: 10.1016/j.csbj.2019.07.021.
33. Ramos-Tovar E., Muriel P. Molecular Mechanisms That Link Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in the Liver. *Antioxidants (Basel).* – 2020. – № 9(12). – P. 1279. doi: 10.3390/antiox9121279.
34. Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy // *Nat Rev Drug Discov.* – 2021. – № 20(9). – P. 689-709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1.
35. Chen Z., Tian R., She Z., Cai J., Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Free Radic Biol Med.* – 2020. – № 152. – P.116-141. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025.
36. Luangmonkong T., Suriguga S., Mutsaers H.A.M., Groothuis G.M.M., Olinga P., Boersema M. Targeting Oxidative Stress for the Treatment of Liver Fibrosis // *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* – 2018. – № 175. P. 71-102. doi: 10.1007/112_2018_10.
37. Temkin V., Karin M. From Death Receptor to Reactive Oxygen Species and C-Jun N-Terminal Protein Kinase: The Receptor-Interacting Protein 1 Odyssey // *Immunol. Rev.* – 2007. – № :8-21. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00560.x.

38. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD Development and Therapeutic Strategies // *Nat. Med.* – 2018. – № 138. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
39. Sprague A.H., Khalil R.A. Inflammatory Cytokines in Vascular Dysfunction and Vascular Disease // *Biochem. Pharmacol.* – 2009. – № 4. – P. 539–552. doi: 10.1016/j.bcp.2009.04.029.
40. Hammoutene A., Rautou P.E. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* – 2019. – № 70(6). – P. 1278–1291. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.012.
41. Li P., Zhou J., Li W. et al. Characterizing liver sinusoidal endothelial cell fenestrae on soft substrates upon AFM imaging and deep learning // *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* – 2020. – № 1864(12). – P. 129702. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129702.
42. Ruat M., Chavarria L., Campreciós G., Suárez-Herrera N., Montironi C., Guixé-Muntet S., Bosch J., Friedman S.L., Garcia-Pagán J.C., Hernández-Gea V. Impaired endothelial autophagy promotes liver fibrosis by aggravating the oxidative stress response during acute liver injury // *J Hepatol.* – 2019. – № 70(3) – P. 458–469. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.015.
43. Rockey D.C., Chung J.J. Reduced Nitric Oxide Production by Endothelial Cells in Cirrhotic Rat Liver: Endothelial Dysfunction in Portal Hypertension // *Gastroenterology.* – 1998. – № 114. – P. 344–351. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70487-1.
44. Gracia-Sancho J., Laviña B., Rodríguez-Villarrupla A., García-Calderó H., Bosch J., García-Pagán J.C. Enhanced Vasoconstrictor Prostanoid Production by Sinusoidal Endothelial Cells Increases Portal Perfusion Pressure in Cirrhotic Rat Livers // *J. Hepatol.* – 2007. – № 47 – P. 220–227. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.014.
45. Щёктова А.П., Щекотов В.В., Попов А.В и соавт. Показатели дисфункции эндотелия и импедансометрия печени при хроническом гепатите и циррозе печени // *Пермский медицинский журнал.* – 2009. – № 4. – С. 77–79.
46. Falero-Perez J., Song Y.S., Zhao Y. et al. Cyp1b1 expression impacts the angiogenic and inflammatory properties of liver sinusoidal endothelial cells // *PLoS One.* – 2018. – № 13(10). – P. e0206756. doi: 10.1371/journal.pone.0206756.

References

1. Parola M., Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues // *Mol Aspects Med.* – 2019. – № 65 – P. 37–55. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
2. Ginès P., Castera L., Lammert F. et al. LiverScreen Consortium Investigators. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases // *Hepatology.* – 2022. – № 75(1). – P. 219–228. doi: 10.1002/hep.32163.
3. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – № 3(6). – P. 383–403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
4. Spearman C.W., Dusheiko G.M., Hellard M., Sonderup M. Hepatitis C // *Lancet.* – 2019. – № 394(10207). – P. 1451–1466. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32320-7.
5. Seitz H.K., Bataller R., Cortez-Pinto H. et al. Alcoholic liver disease // *Nat Rev Dis Primers.* – 2018. – № 4(1). – P. 16. doi: 10.1038/s41572-018-0014-7.
6. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease // *Lancet.* – 2021. – № 397(10290). – P. 2212–2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
7. Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis // *Clin Mol Hepatol.* – 2021. – № 27(1). – P. 1–21. doi: 10.3350/cmh.2020.0028.
8. Sarcognato S., Sacchi D., Grillo F., et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis // *Pathologica.* – 2021. – № 113(3). – P. 170–184. doi: 10.32074/1591-951X-245.
9. Sucher E., Sucher R., Gradistanac T., Brandacher G., Schneeberger S., Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies // *J Immunol Res.* – 2019. – № 2019. P.9437043. doi: 10.1155/2019/9437043.

10. Sandahl T.D., Laursen T.L., Munk D.E., Vilstrup H., Weiss K.H., Ott P. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update // *Hepatology*. – 2020. – № 71(2). – P. 722-732. doi: 10.1002/hep.30911.
11. Brissot P., Pietrangelo A., Adams P.C., de Graaff B., McLaren C.E., Loréal O. Haemochromatosis // *Nat Rev Dis Primers*. – 2018. – № 4. P. 18016. doi: 10.1038/nrdp.2018.16.
12. Craig T.J., Henao M.P. Advances in managing COPD related to $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency: An under-recognized genetic disorder // *Allergy*. – 2018. – № 73(11). – P. 2110-2121. doi: 10.1111/all.13558.
13. Sun M., Kisseleva T. Reversibility of liver fibrosis // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. – 2015. – № 39. – P. S 60–3.
14. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis // *J Clin Invest*. – 2005. – № 115. – P. 209–18. <https://doi.org/10.1172/JCI24282>
15. World Health Organization (WHO). Viral Hepatitis B Fact Sheet June 24, 2022 [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
16. Aydın M.M., Akçalı K.C. Liver fibrosis // *Turk J Gastroenterol*. – 2018. – № (1). – P. 14-21. doi: 10.5152/tjg.2018.17330.
17. Maurizio P., Massimo P. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2019. – № 65. P. 37-55. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
18. Povero D., Busletta C., Novo E., di Bonzo L.V., Cannito S., Paternostro C., Parola M. Liver fibrosis: a dynamic and potentially reversible process // *Histol Histopathol*. – 2010. – № 25(8). – P. 1075-91. doi: 10.14670/HH-25.1075.
19. Lafoz E., Ruat M., Anton A., Oncins A., Hernández-Gea V. The Endothelium as a Driver of Liver Fibrosis and Regeneration // *Cells*. – 2020. – № 9(4). – P. 929. doi: 10.3390/cells9040929.
20. Gracia-Sancho J., Caparrós E., Fernández-Iglesias A., Francés R. Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2021. – № 18(6). – P. 411-431. doi: 10.1038/s41575-020-00411-3.
21. Gracia-Sancho J., Marrone G., Fernández-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. – 2019. – № 16. – P. 221–234.
22. Smedsrød B. et al. Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. – 1994. – № 35. – P. 1509–1516.
23. Couvelard A., Scoazec J.Y., Dauge M.C., Bringuier A.F., Potet F., Feldmann G. Structural and Functional Differentiation of Sinusoidal Endothelial Cells during Liver Organogenesis in Humans // *Blood*. – 1996. – № 87. – P. 4568–4580. doi: 10.1182/blood.V87.11.4568.bloodjournal87114568
24. McCuskey R.S. Morphological Mechanisms for Regulating Blood Flow through Hepatic Sinusoids // *Liver Int*. – 2000. – № 20. – P. 3–7. doi: 10.1034/j.1600-0676.2000.020001003.x.
25. Szafranska K., Kruse L.D., Holte C.F., McCourt P., Zapotoczny B. The wHole Story About Fenestrations in LSEC // *Front Physiol*. – 2021. – № 12. – P. 735573. doi: 10.3389/fphys.2021.735573.
26. Tanoi T., Tamura T., Sano N., Nakayama K., Fukunaga K., Zheng Y.-W., Akhter A., Sakurai Y., Hayashi Y., Harashima H., et al. Protecting Liver Sinusoidal Endothelial Cells Suppresses Apoptosis in Acute Liver Damage // *Hepatol. Res*. – 2016. – № 46. – P. 697–706. doi: 10.1111/hepr.12607.
27. Golse N., Bucur P.O., Adam R., Castaing D., Sa Cunha A., Vibert E. New Paradigms in Post-Hepatectomy Liver Failure // *J. Gastrointest. Surg*. – 2013. – № 17. – P. 593–605. doi: 10.1007/s11605-012-2048-6.
28. Pellicoro A., Ramachandran P., Iredale J.P., Fallowfield J.A. Liver Fibrosis and Repair: Immune Regulation of Wound Healing in a Solid Organ // *Nat. Rev. Immunol*. – 2014. – № 14. – P.181–194. doi: 10.1038/nri3623.
29. Xie G., Wang X., Wang L.L., Wang L.L., Atkinson R.D., Kanel G.C., Gaarde W.A., Deleve L.D. Role of Differentiation of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Progression and Regression of Hepatic Fibrosis in Rats // *Gastroenterology*. – 2012. – № 142. – P. 918–927 doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.017.
30. Smedsrød B., Pertoft H., Gustafson S., Laurent T.C. Scavenger Functions of the Liver Endothelial Cell // *Biochem. J*. – 1990. – № 266. – P. 313. doi: 10.1042/bj2660313.
31. De Rudder M., Dili A., Stärkel P., Leclercq I.A. Critical Role of LSEC in Post-Hepatectomy Liver Regeneration and Failure // *Int J Mol Sci*. – 2021. – № (15). – P. 8053. doi: 10.3390/ijms22158053.
32. Hunt N.J., Kang S.W.S., Lockwood G.P., Le Couteur D.G., Cogger V.C. Hallmarks of Aging in the Liver // *Comput Struct Biotechnol J*. – 2019. – № 17. – P. 1151-1161. doi: 10.1016/j.csbj.2019.07.021.

33. Ramos-Tovar E., Muriel P. Molecular Mechanisms That Link Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in the Liver. *Antioxidants* (Basel). – 2020. – № 9(12). – P. 1279. doi: 10.3390/antiox9121279.
34. Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy // *Nat Rev Drug Discov.* – 2021. – № 20(9). – P. 689-709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1.
35. Chen Z., Tian R., She Z., Cai J., Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Free Radic Biol Med.* – 2020. – № 152. – P.116-141. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025.
36. Luangmonkong T., Suriguga S., Mutsaers H.A.M., Groothuis G.M.M., Olinga P., Boersema M. Targeting Oxidative Stress for the Treatment of Liver Fibrosis // *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* – 2018. – № 175. P. 71-102. doi: 10.1007/112_2018_10.
37. Temkin V., Karin M. From Death Receptor to Reactive Oxygen Species and C-Jun N-Terminal Protein Kinase: The Receptor-Interacting Protein 1 Odyssey // *Immunol. Rev.* – 2007. – № :8–21. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00560.x.
38. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD Development and Therapeutic Strategies // *Nat. Med.* – 2018. – 138. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
39. Sprague A.H., Khalil R.A. Inflammatory Cytokines in Vascular Dysfunction and Vascular Disease // *Biochem. Pharmacol.* – 2009. – № 4. – P.539–552. doi: 10.1016/j.bcp.2009.04.029.
40. Hammoutene A., Rautou P.E. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* – 2019. – № 70(6). – P. 1278-1291. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.012.
41. Li P., Zhou J., Li W. et al. Characterizing liver sinusoidal endothelial cell fenestrae on soft substrates upon AFM imaging and deep learning // *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* – 2020. – № 1864(12). – P. 129702. doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129702.
42. Ruat M., Chavarria L., Campreciós G., Suárez-Herrera N., Montironi C., Guixé-Muntet S., Bosch J., Friedman S.L., García-Pagán J.C., Hernández-Gea V. Impaired endothelial autophagy promotes liver fibrosis by aggravating the oxidative stress response during acute liver injury // *J Hepatol.* – 2019. – № 70(3) – P. 458-469. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.015.
43. Rockey D.C., Chung J.J. Reduced Nitric Oxide Production by Endothelial Cells in Cirrhotic Rat Liver: Endothelial Dysfunction in Portal Hypertension // *Gastroenterology.* – 1998. – № 114. – P. 344–351. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70487-1.
44. Gracia-Sancho J., Laviña B., Rodríguez-Vilarrupla A., García-Calderó H., Bosch J., García-Pagán J.C. Enhanced Vasoconstrictor Prostanoid Production by Sinusoidal Endothelial Cells Increases Portal Perfusion Pressure in Cirrhotic Rat Livers // *J. Hepatol.* – 2007. – № 47 – P. 220–227. doi: 10.1016/j.jhep.2007.03.014.
45. Shchyokotova A.P., Shchekotov V.V., Popov A.V et al. Indicators of endothelial dysfunction and liver impedancemetry in chronic hepatitis and liver cirrhosis [Pokazateli disfunkcii endoteliya i impedansometriya pecheni pri hronicheskom gepatite i cirroze pecheni] // *Permskij medicinskij zhurnal.* – 2009. – № 4. – S. 77-79.
46. Falero-Perez J., Song Y.S., Zhao Y. et al. Cyp1b1 expression impacts the angiogenic and inflammatory properties of liver sinusoidal endothelial cells // *PLoS One.* – 2018. – № 13(10). – P. e0206756. doi: 10.1371/journal.pone.0206756.

**ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ
В НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК СВФУ»****(Серия «МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ»)****Правила оформления статьи**

Авторы, направляющие статьи в редакцию «ВЕСТНИКА СВФУ» (Серия «Медицинские науки»), должны руководствоваться положениями, разработанными редакцией журнала (приложение) и серии на основе рекомендаций Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

1. Общие правила:

1.1. Статья от сторонних организаций должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа, и визой (научного) руководителя на первой странице, с указанием, что данный материал не был отправлен и/или опубликован в других изданиях. В направлении следует указать, является ли статья диссертационной.

1.2. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей без изменения их основного содержания. Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи.

1.3. Статья присылается в редакцию по электронной почте и 2 экз. в распечатанном виде.

2. Правила оформления статьи – согласно Требованиям.

3. Материалы следует направлять по адресу: 677016, г. Якутск, ул. Ойунского, 27, редакция серии «Медицинские науки» «Вестника СВФУ».

Контактные средства связи: телефон (4112) 8-914-225-88-45; т/ф (411-2) 36-30-46; e-mail: smnsvfu@mail.ru.

Выпускающий редактор

Л.Ф. Тимофеев

Приложение

**ТРЕБОВАНИЯ,
предъявляемые авторам статей, публикуемых в научном
рецензируемом журнале «Вестник СВФУ имени М.К. Аммосова»**

1. Журнал принимает к публикации научные статьи преподавателей СВФУ, докторантов, аспирантов, магистрантов, а также других лиц, занимающихся научными исследованиями, из всех регионов России.

Начиная с №3 (47) 2015 года, научный рецензируемый журнал «Вестник СВФУ» заявляет о включении в Перечень ВАКа научных статей по следующим отраслям и группам специальностей:

03.00.00 БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

03.02.00 Общая биология

05.00.00 ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

05.13.00 Информатика, вычислительная техника и управление,

05.17.00 Химическая технология

10.00.00 ФИЛОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

10.01.00 Литературоведение

10.02.00 Языкознание

2. К публикации принимаются рукописи с максимально конкретизированными аннотациями. Композиционно она может быть построена по принципу IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion): Актуальность, цели и задачи исследования. Как проводилось исследование, какие методы использовались. Основные выводы, результаты исследования; каковы перспективы исследования, направления дальнейшей работы. Объем аннотации – не менее 250 слов. Разделы «Хроника» и «Юбилеи» предоставляются без аннотаций.

Ключевые слова (не менее 10), используются для поиска статьи в электронных базах, они должны быть лаконичными, отражать содержание и специфику рукописи.

3. К печати принимаются статьи, содержащие неопубликованные ранее новые фактические данные или теоретические положения, а также статьи методологического характера. Статьи должны быть актуальны по тематике, значимы с научной и практической точек зрения, композиционно четко структурированы.

Во введении необходимо представить содержательную постановку рассматриваемого вопроса, краткий анализ известных из научной литературы решений (со ссылками на источники), критику их недостатков и преимущества (особенности) предлагаемого подхода. Обязательна четкая постановка цели работы.

Основная (содержательная) часть работы должна быть структурирована на разделы. Разделы должны иметь содержательные названия. Не допускается название «Основная часть». Введение, разделы и Заключение не нумеруются.

Заключение. Приводятся основные выводы по содержательной части работы. Следует избегать простого перечисления представленного в статье материала.

Объем статьи, включая иллюстративный материал и список литературы, должен составлять до 24 страниц, хроника и юбилеи – 1-2 страницы.

4. Статьи должны быть тщательно отредактированы. Печатный вариант статьи предоставляется в двух экземплярах. Редактор MS Word, формат А-4, ориентация – книжная, поля – *верхн.* 2,0 см; *нижн.* – 3,0 см; *левое и правое* – 2,5 см; абзацный отступ – 1,25 см; интервал – полуторный; кегль основного текста – 14, кегль аннотации – 12, шрифт – Times New Roman. 2-й печатный экземпляр предоставляется без указания имени автора (для слепого рецензирования).

Перед названием статьи обязательно указать УДК сверху справа (жирным шрифтом).

Статья должна начинаться с инициалов и фамилии автора (-ов) справа жирным шрифтом (курсивом), затем дается прописными буквами название статьи (жирным шрифтом). Название статьи на английском – строчными буквами.

5. В конце рукописи обязательна подпись автора (-ов), на отдельной странице – сведения об авторе (-ах) на русском и английском языках:

- ФИО полностью;
 - ученая степень (при наличии);
 - ученое звание (при наличии);
 - место работы, должность;
 - почтовый адрес с ИНДЕКСОМ (для пересылки авторского экземпляра иногородним);
 - E-mail;
 - контактный телефон (для мобильной связи с редакцией);
- Если автор – аспирант, то необходим отзыв руководителя.

6. Никакие сокращения, кроме общепринятых, в тексте и таблицах не допускаются. Все аббревиатуры и сокращения должны быть расшифрованы при первом их употреблении в тексте. Все таблицы должны иметь заголовки и сквозную нумерацию в пределах статьи, обозначаемую арабскими цифрами (например, таблица 1), в тексте ссылки нужно писать сокращенно (табл. 1). Текст таблицы должен быть напечатан через два интервала. В работах биологического цикла в заголовке и в тексте таблицы даются только латинские названия видов, родов и семейств. Комментарий к таблице должен быть размещен непосредственно под таблицей.

Приводимые формулы должны иметь сквозную нумерацию. Номер пишется в конце строки арабскими цифрами в круглых скобках. Между формулами, выделенными в отдельную строку, и текстом, а также между строками формул следует оставлять пробелы не менее 1,5 – 2 см.

7. Все иллюстративные материалы: графики, карты, схемы, фотографии – именуются рисунками, имеют сквозную порядковую нумерацию арабскими цифрами и пишутся сокращенно (например, рис. 1). Допускаются цветные изображения (графики, диаграммы). Если иллюстративный материал выполнен на отдельной странице, то на оборотной стороне листа карандашом пишется порядковый номер рисунка, фамилия автора и название статьи. Рисунки и подписи к ним предоставляются в двух экземплярах. Размер рисунка – не менее 40x50 мм и не более 120x170 мм. К ним прилагается список подрисовочных подписей, в которых приводятся указания размерности приведенных на рисунке величин.

Ссылки в тексте пишутся в виде номера арабской цифрой, взятой в квадратную скобку.

8. Цитируемая литература приводится под заголовком «Литература» сразу за текстом статьи. Список литературы дополнительно дублируется латиницей по системе Библиотеки Конгресса США (LC, сайт для транслитерации: <http://translit.ru>). Все работы перечисляются по порядку упоминания ссылок в тексте. Для периодических изданий необходимо указать фамилию автора, инициалы, название статьи, название журнала, год издания, том, номер или выпуск, начальную и конечную страницы работы.

9. Электронный вариант статьи принимается по электронной почте, рисунки следует предоставлять отдельными файлами в формате jpg.

Рукописи рассматриваются в порядке их поступления в течение 3–6 месяцев.

Окончательное решение о публикации статьи принимает редколлеги я.

Плата за публикацию рукописей не взимается.

Статьи, присланные без соблюдения изложенных выше требований, не подлежат рассмотрению.

**Серия «МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ»
ВЕСТНИКА СЕВЕРО-ВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО
УНИВЕРСИТЕТА
VESTNIK OF NORTH-EASTERN FEDERAL UNIVERSITY
“MEDICAL SCIENCES” SERIES**

Сетевое научное периодическое издание

№ 4(29) 2022

Технический редактор *Г.С. Соломонова*
Компьютерная верстка *Л.М. Винокурова*
Оформление обложки *П.И. Антипин*

Подписано в печать 07.12.2022. Формат 70х108/16.
Дата выхода в свет 07.12.2022.