

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)

3 (36) 2024

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

Главный редактор, 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)

Заместитель главного редактора, редактор серии:

Н. В. Борисова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии СВФУ имени М. К. Аммосова (Якутск, Россия)

Выпускающий редактор: *Т.Г. Дмитриева*, д.м.н., профессор СВФУ

Члены редакционной коллегии серии:

Бурцева Т.Е., д.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Винокурова М.К.*, д.м.н., заместитель директора Научно-практического центра «Фтизиатрия», Якутск, Россия; *Воевода М.И.*, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; *Гольдерова А.С.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Гржибовский А.М.*, д.м.н., профессор, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; *Дмитренко Д.В.*, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, ФГАОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, заведующая неврологическим центром эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга, Красноярск, Россия; *Емельянова А.Н.*, д.м.н., доцент, зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита, Россия; *Захарова Ф.А.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Киселева Е.А.*, д.м.н., заведующая кафедрой стоматологии общей практики ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Кемерово, Россия; *Кылбанава Е.С.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Коваленко Л.В.*, д.м.н., профессор, директор медицинского института, СурГУ, Сургут, Россия; *Малов С.И.*, д.м.н., доцент, проректор по научной работе, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Иркутск, Россия; *Малютин С.К.*, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН; профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия; *Мороз И.Н.*, д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, УО «Белорусский государственный медицинский университет», председатель экспертного совета ВАК № 4, Республика Беларусь; *Невзорова В.А.*, д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; *Николаева Т.Я.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Петрова А.Г.*, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия; *Пинелис И.С.*, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия; *Попова Т.Е.*, д.м.н., ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», зам. директора по научной работе, Якутск, Россия; *Романова А.Н.*, д.м.н., директор, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия; *Саввина Н.В.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Савостьянов А.Н.*, к.б.н., д.филос.н., в.н.с., НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия; *Семенов С.И.*, д.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Симакова А.И.*, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский гос. мед. университет» МЗ РФ, зав. каф. инфекционных болезней, Владивосток, Россия; *Слепцова С.С.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Тимофеев Л.Ф.*, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Ушницкий И.Д.*, д.м.н., профессор ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Чахов А.А.*, д.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Чижов Ю.В.*, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», зав. кафедрой ортопедической стоматологии, Красноярск, Россия; *Чучалин В.С.*, д.фарм.н., профессор, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия; *Шумилов П.В.*, д.м.н., профессор, в.н.с., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия; *Шнайдер Н.А.*, д.м.н., профессор, в.н.с., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия; *Щепанкевич Л.А.*, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой неврологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Новосибирск, 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

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”

3 (36) 2024

“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*

Editor-in-Chief, 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

Deputy Editor, Editor of the Series:

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

Executive editor:

T. G. Dmitrieva, Doctor of Medical Sciences, Associate Prof., Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University

Members of the Series Editorial Board:

Burtseva T.E., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Yakutsk, Russia; *Vinokurova M.K.*, Doctor of Medical Sciences, Yakutsk, Russia; *Voevoda M.I.*, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Novosibirsk, Russia; *Golderova A.S.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Grzhibovsky A.M.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Arkhangelsk, Russia; *Dmitrenko D.V.*, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Krasnoyarsk, Russia; *Emelyanova A.N.*, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Chita, Russia; *Zakharova F.A.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Kiseleva E.A.*, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of General Practice Dentistry, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia; *Kylbanova E.S.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Kovalenko L.V.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Surgut, Russia; *Malov S.I.*, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Irkutsk, Russia; *Malyutina S.K.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Novosibirsk, Russia; *Moroz I.N.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Republic of Belarus; *Nevzorova V.A.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vladivostok, Russia; *Nikolaeva T.Ya.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Petrova A.G.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Irkutsk, Russia; *Pinelis I.S.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chita, Russia; *Popova T.E.*, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Yakutsk, Russia; *Romanova A.N.*, Doctor of Medical Sciences, Yakutsk, Russia; *Savvina N.V.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Savostyanov A.N.*, Candidate of Biological Sciences, Doctor of Philosophy, Novosibirsk, Russia; *Semenov S.I.*, Doctor of Medical Sciences, Yakutsk, Russia; *Simakova A.I.*, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Vladivostok, Russia; *Sleptsova S.S.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Timofeev L.F.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Ushnitsky I.D.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Yakutsk, Russia; *Chakhov A.A.*, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Yakutsk, Russia; *Chizhov Yu.V.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, Krasnoyarsk, Russia; *Chuchalin V.S.*, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Tomsk, Russia; *Shumilov P.V.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, St. Petersburg, Russia; *Schneider N.A.*, Doctor of Medical Sciences, Professor, St. Petersburg, Russia; *Shchepankevich L.A.*, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Novosibirsk, 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: smnsvf@mail.ru

Medical Institute of North-Eastern Federal University

<http://smnsvf.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<i>Алексеева С.Н., Егорова В.Б., Мунхалова Я.А., Кузьмина А.Т., Большедворская Е.Г.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СИНДРОМА БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА (НЕДЕРЖАНИЕ ПИГМЕНТА) У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА	5
<i>Артамонова С.Ю., Неустроева Е.В., Егорова В.Б., Николаева Л.Е.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НОВОЙ ФОРМЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ.....	12
<i>Митрофанов П.В., Чижов Ю.В., Ушницкий И.Д., Казанцева Т.В., Панфилова С.В., Довнар С.А., Саргсян И.И., Хлуднева Н.В., Наслимов А.А.</i> КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА А.А. ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОМАХ ИНТЕРНАТАХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ	19
<i>Никитина Л. А., Пишеникова Г.М.</i> ОЦЕНКА ИНФОРМИРОВАННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОБ ЭПИЛЕПСИИ.....	25
<i>Пальшина А.М., Гоголев В.А., Ноговицына С.В., Иванов К.И., Алексеева Е.А., Капитонова У.С., Нижегородова О.С., Федотов Д.А.</i> НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ	30
<i>Семенов С.И., Писарева М.М., Фадеев А.В., Комиссаров А.Б.</i> СУБГЕНОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСА ГЕПАТИТА D В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)	40
<i>Таппахов А.А., Хабарова Ю.И., Попова Т.Е.</i> ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КОГНИТИВНЫЕ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА.....	49
<i>Усольцева А.А., Кривцова Е.Р., Дмитренко Д.В.</i> ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ).....	58
<i>Ушницкий И.Д., Иванова А.А., Унусян О.С., Неустроева М.Н.</i> СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ БАЛАНСА МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА	66

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

<i>Степанова Г.К., Егоров В.В.</i> ЛОНГИТУДИНАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ МОЗГА У СТУДЕНТОВ	83
--	----

CONTENT

CLINICAL MEDICINE

<i>Alekseeva S. N., Egorova V. B., Munkhalova Ya. A., Kuzmina A. T., Bolshedvorskaya E. G.</i> CLINICAL CASE: BLOCH-SULZBERGER SYNDROME (PIGMENT INCONTINENCE) IN A NEWBORN CHILD	5
<i>Artamonova S.Y., Neustroeva E.V., Egorova V.B., Nikolaeva L.E.</i> A CLINICAL CASE OF A NEW FORM OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA.....	12
<i>Mitrofanov P.V., Chizhov Yu.V., Ushnitsky I.D., Kazantseva T.V., Panfilova S.V., Dovnar S.A., Sargsyan I.I., Hludneva N.V., Naslimov A.A.</i> CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PERIODONTOLOGIC STATUS OF ELDERLY AND SENILE PPATIENTS LIVING IN PSYCHONEUROLOGICAL RESIDENTIAL HOMES.....	19
<i>Nikitina L. A., Pshennikova G.M.</i> ASSESSMENT OF POPULATION KNOWLEDGE ABOUT EPILEPSY	25
<i>Palshina A.M., Gogolev V.A., Nogovitsyna S.V., Ivanov K.I., Alekseeva E.A., Kapitonova U.S., Nizhegorodova O.S., Fedotov D.A.</i> LEFT VENTRICULAR NON-COMPACTIO CARDIOMYOPATHY: AN ANALYSIS OF A CLINICAL CASE AND DIAGNOSTIC FEATURES.....	30
<i>Semenov S.I., Pisareva M.M., Fadeev A.V., Komissarov A.B.</i> SUBGENOTYPIC DIVERSITY OF HEPATITIS D VIRUS IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)	40
<i>Tappakhov A. A., Khabarova Yu. I., Popova T. E.</i> THE EFFECT OF DOPAMINERGIC THERAPY ON COGNITIVE IMPAIRMENTS, ANXIETY, AND DEPRESSION IN PARKINSON'S DISEASE.....	49
<i>Usoltseva A.A., Krivcova E.R., Dmitrenko D.V.</i> PHARMACOGENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF BEHAVIORAL ADVERSE REACTIONS WHILE TAKING ANTIEPILEPTIC DRUGS: A CLINICAL CASE.....	58
<i>Ushnitsky I. D., Ivanova A. A., Unusyan O. S., Neustroeva M. N.</i> CURRENT TRENDS IN IMPROVING PERIODONTAL CARE FOR DISORDERS OF THE BALANCE OF THE MICROFLORA OF THE ORAL CAVITY	66

HEALTH SCIENCES

<i>Stepanova G. K., Egorov V. V.</i> A LONGITUDINAL STUDY OF FUNCTIONAL BRAIN ASYMMETRY IN STUDENTS.....	83
---	----

— КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —

УДК 616.5-003.8

*Алексеева С.Н., Егорова В.Б., Мунхалова Я.А., Кузьмина А.Т., Большедворская Е.Г.***КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СИНДРОМА БЛОХА-СУЛЬЦБЕРГЕРА (НЕДЕРЖАНИЕ ПИГМЕНТА) У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА**

Аннотация. Синдром Блоха-Сульцбергера, или недержание пигмента – это генетическое заболевание, относящееся к группе системных меланобластозов. Встречается редко, по данным литературных источников частота заболевания 1 случай на 75 тысяч рожденных детей.

Впервые заболевание было описано Garrod и Adamson в 1906 г. Bloch (1926) и M. Sulzberger (1928) выделили это заболевание в самостоятельную нозологию (меланобластоз Блоха-Сульцбергера) [1]. Болеют почти исключительно девочки, так как развитие патологии связано с X-хромосомой. В основе болезни лежит мутация гена NEMO в участке Xq28, который кодирует фактор транскрипции NF-κ-B. В результате мутации базальные клетки эпидермиса не способны удерживать пигмент меланин, который скапливается в меланофорах дермы и межклеточных пространствах [1, 5]. Клинически это проявляется воспалением и высыпанием везикулезных элементов. Процесс развивается при рождении или в первые дни, недели жизни ребенка. Заболевание протекает в несколько стадий, которые последовательно сменяют друг друга. Кроме поражения кожных покровов у пациентов с недержанием пигмента встречаются нарушения со стороны нервной системы (эпилепсия, гидроцефалия, задержка психоречевого развития, олигофрения), атрофия зрительного нерва (слепота), косоглазие, кератиты, различные аномалии костной системы, дистрофия зубов, волос, ногтей [3, 4, 6].

В данной статье изложен клинический случай синдрома Блоха-Сульцбергера у новорожденной девочки. Данное заболевание обнаружено сразу после рождения: у девочки визуализируются обрывки эпителия, поверхностные эрозии, мелкие везикулы, расположенные группами, плотные с желтоватым содержимым. Данные элементы располагались на правом предплечье, правом бедре, волосистой части головы в области затылка, без выраженной гиперемии. В динамике на фоне проводимого лечения пузыри и везикулы вскрывались с образованием эрозий и корок. Диагноз синдрома Блоха-Сульцбергера в данном случае был поставлен на основании данных клинического наблюдения, функциональных и лабораторных исследований, т.к. не было возможности проведения гистологического и молекулярно-генетических исследований. Для подтверждения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения консультированы с ФГБУ НМИЦ им. Кулакова.

Ключевые слова: недержание пигмента, синдром Блоха-Сульцбергера, наследственное заболевание кожи, новорожденный, клинический случай,

*Alekseeva S.N., Egorova V.B., Munkhalova Ya.A., Kuzmina A.T., Bolshedvorskaya E.G.***CLINICAL CASE: BLOCH-SULZBERGER SYNDROME (PIGMENT INCONTINENCE) IN A NEWBORN CHILD**

Abstract. Bloch-Sulzberger syndrome, or pigment incontinence, is a genetic disorder that belongs to the group of systemic melanoblastoses. According to literary sources, with the incidence of 1 case per 75 thousand children born, it is a rare disease. The process was first described by Garrod and Adamson in 1906 [2]. Bloch (1926) and Sulzberger (1928) identified this disease as an independent nosology (Bloch-Sulzberger melanoblastosis) [1]. Almost exclusively girls are affected, since the development of the pathology is associated with the X chromosome. The disease is based on a mutation of the NEMO gene in the Xq28 region, which

encodes the transcription factor NF- κ -B. As a result of the mutation, the basal cells of the epidermis are unable to retain the melanin pigment, which accumulates in the melanophores of the dermis and intercellular spaces [1, 5]. Clinically, this is manifested by inflammation and rash of vesicular elements. The process develops at birth or in the first days, weeks of the child's life. The disease occurs in several stages, which successively replace each other. In addition to skin lesions, patients with pigment incontinence have disorders of the nervous system (epilepsy, hydrocephalus, delayed psychomotor development, oligophrenia), optic nerve atrophy (blindness), strabismus, keratitis, various anomalies of the skeletal system, dystrophy of teeth, hair, nails [3, 4, 6]. This article presents a clinical case of Bloch-Sulzberger syndrome in a newborn girl. This disease was detected immediately after birth: the girl has visualized epithelial fragments, superficial erosions, small vesicles located in groups, dense with yellowish contents. These elements were located on the right forearm, right thigh, scalp in the occipital region, without pronounced hyperemia. In dynamics, against the background of the treatment, blisters and vesicles opened with the formation of erosions and crusts. The diagnosis of Bloch-Sulzberger syndrome in this case was made on the basis of clinical observation data, functional and laboratory studies, since it was not possible to conduct histological and molecular genetic studies. To confirm the diagnosis and determine further treatment tactics, we consulted with the Federal State Budgetary Institution N.N. Kulakov National Medical Research Center.

Keywords: pigment incontinence, Bloch-Sulzberger syndrome, hereditary skin disease

Введение. Синдром Блоха-Сульцбергера (недержание пигмента – НП) – редкий Х-сцепленный доминантный генодерматоз, который чаще поражает лиц женского пола и практически всегда приводит к внутриутробной гибели плода мужского пола. Лишь единичные сообщения свидетельствуют о наличии клинико-лабораторных симптомов недержания пигмента у мальчиков. Частота встречаемости этого заболевания составляет 1 на 75 тыс. новорожденных [4].

Для генодерматозов патогномичным признаком является поражение кожи и её производных: волос, ногтей, потовых и сальных желез. Большинство генодерматозов, в том числе и синдром Блоха-Сульцбергера, манифестируют в неонатальном периоде с признаков поражения кожи, что на клиническом уровне выглядит как инфекционный дерматит. Кожные проявления при синдроме Блоха-Сульцбергера наиболее схожи с неонатальной инфекцией кожи. В этой связи возникает необходимость дифференцировать наследственный синдром Блоха-Сульцбергера с инфекционным поражением кожи новорожденного генетически не детерминированным. Это продиктовано различными мерами лечебного воздействия, тактикой обследования, наблюдения, прогнозирования отдалённых клинических проявлений и генетических рисков.

Клиническая картина в своем развитии проходит четыре стадии:

I стадия – (воспалительная или везикуло-буллезная) характеризуется появлением пузырьков, пузырей, эритематозных уртикароподобных распространенных высыпаний сразу после рождения или в первые 2 недели жизни ребенка. Высыпания разрешаются и одновременно появляются вновь. Высыпания, имея тенденцию к группировке, формируют линейную форму на коже конечностей и циркулирующую (круговую) – на туловище. В большинстве случаев везикулам или пустулам предшествует эритема, которая может развиваться на любой части тела, кроме лица. Из лабораторных показателей обращает на себя внимание эозинофилия в общем анализе крови и содержимом пузырей [4, 6].

II стадия (веррукозная) – развивается обычно в возрасте 2–3 месяцев, иногда даже без предшествующих изменений кожи, и характеризуется появлением узелков с гиперкератотическими веррукозными разрастаниями. На ладонях и подошвах может быть выраженный гиперкератоз. Продолжительность веррукозной стадии составляет несколько недель. В 80 % случаев к 6 месяцам жизни ребенка кожные высыпания регрессируют с появлением дистрофии ногтей и аномальным прорезыванием зубов [4, 6].

III стадия (гиперпигментация) – обычно диагностируется в 5–6 месяцев. Для нее характерно появление пигментных пятен с сетчатым ветвистым рисунком коричневатого-желтого или сероватого цвета с четкими границами, которые обычно сравнивают с «брызгами грязи», «за-

вихрениями», «звездчатым узором». Как правило, пятна гиперпигментации в виде линейных и/или циркулирующих форм располагаются вдоль линии Блашко. При этом наиболее выраженная коричневая окраска наблюдается на коже туловища. Нередко наблюдается локальное проявление болезни на коже в области ягодиц и естественных складок (подмышечная и паховая области) [4, 6].

IV стадия (гипопигментация и атрофия) – очаги гиперпигментации сменяются очагами гипопигментации, иногда с поверхностной атрофией преимущественно на коже конечностей, с отсутствием на этих участках волос [4].

Иногда, во второй половине первого года жизни, на фоне появляющейся пигментации вновь возникают высыпания, свойственные I и II стадиям. В периферической крови характерна эозинофилия (40–50 % и более), особенно для I и II стадий заболевания. Могут поражаться придатки кожи в виде истончения, обламывания волос, появления зон курчавости, алопеции, редких ресницы и бровей, изменений ногтей, которые становятся тусклыми, коричневатого-бурого или сероватого цвета [3].

Помимо поражения кожи характерны и другие дефекты. Могут развиваться поражения зрительного анализатора – косоглазие, нистагм, кератиты, катаракта, отслойка сетчатки, которая может возникнуть на первом году жизни, атрофия зрительного нерва. Нарушения со стороны нервной системы – эпилепсия, олигофрения, парезы, спастические параличи. Пороки сердца, легочная гипертензия. Дистрофия ногтей, зубов, асимметрия грудной клетки, добавочный сосок, алопеция [1].

Одной из характерных особенностей болезни у детей грудного возраста, особенно у новорожденных и в первые месяцы жизни, является снижение иммунитета, что сопровождается множественными инфекциями респираторных, мочевыделительных, ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы. Эти инфекции нередко приводят к сепсису и летальному исходу [2].

Дифференциальный диагноз синдрома Блоха-Сульцбергера проводится с пиодермией, врожденным буллезным эпидермолизом, болезнью Дарье, герпетиформным дерматитом, токсидермией, крапивницей, мастоцитозом, пигментным и веррукозным невусами [2].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР:

Новорожденная девочка Г. рожденная от 7-й беременности, протекавшей во второй половине с угрозой прерывания, с нарушением маточно-плацентарного кровотока 1Б степени, внутриутробной задержкой развития плода 1 степени. По УЗИ скринингам пороков развития обнаружено не было. Наследственность не отягощена. Роды 4-е на 37 неделе, естественные, в головном предлежании. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Масса тела при рождении 2350 г, длина тела 48 см.

Высыпания на теле имеются с рождения: в области верхних и нижних конечностей (бедро, голени, предплечья, внутренняя часть плеча), при рождении в виде обрывков эпителия, поверхностные эрозии, мелкие везикулы, сгруппированные, плотные с желтоватым содержимым единичные на правом предплечье, правом бедре, волосистой части в области затылка, без выраженной гиперемии. Высыпания подсохли в виде тонких серозно-гнойных корочек, местами эпителизованы. Лицо, шея, ладони, подошвы, слизистые оболочки свободны от высыпаний с рождения. Далее начали появляться новые элементы в виде эритемы на туловище. Новые элементы на бедрах и руках, преимущественно во внутренней поверхности в виде эритемы и мелких везикул с прозрачным или желтым содержимым. В общем анализе крови отмечалась эозинофилия до 13 % с 5 суток жизни, на 9 сутки жизни подъем эозинофилов до 20 %. В содержимом пузырей – эозинофилы сплошь, нейтрофилы и лимфоциты 3-5 в поле зрения. Маркеры воспаления отрицательные. Ребенок с рождения был на антибактериальной терапии Ампициллин/Сульбактам 75мг/кг/сут., № 7. Кожные покровы обрабатывали раствором KMgO4

5 %, фуорцином. На 8 сутки участки высыпаний с положительной динамикой. После отмены антибактериальной терапии на 9 сутки жизни количество везикул на верхних и нижних конечностях, волосистой части головы увеличилось, элементы с желтым содержимым располагались группами. На 9 сутки ребенок из центральной районной больницы был переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 Перинатального центра, ГАУ «РБ № 1-НЦМ им. М.Е. Николаева» с диагнозом: Внутриутробное инфицирование плода. Врожденный везикулопустулез? Ихтиоз? Токсическая эритема?

При поступлении масса тела 2270 г, состояние расценивается как средней степени тяжести, двигательная активность ребенка средняя, мышечный тонус физиологический, врожденные рефлексы вызываются. Тремора, клонусов и судорог не наблюдается. Кожные покровы бледно-розовые, на внутренних поверхностях верхних и нижних конечностей, больше справа расположены множественные плотные подвижные подкожные образования d 0,2-0,3-0,5 см, местами единичные, местами слившиеся, при натяжении кожа желтоватого цвета (рис. 1, 2). На волосистой части головы: на затылочной, на теменной областях угасающие элементы. Со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной системы патологии нет.



Рис. 1



Рис. 2

По анализам крови при поступлении у ребенка выявляется эозинофилия до 12 % и сохраняется в течении всего периода наблюдения с однократным подъемом до 40 %. Маркеры воспаления отрицательные. Мазок из везикул: нейтрофилы 8-10 в п/зр (единично), лимфоциты 4 в п/зр (0 – 10), эозинофилы 15-20 в п/зр (единично). Анализы на ИФА и ПЦР ВУИ отрицательные. Бактериологически в посевах из раневого отделяемого нет роста. Инструментально: НСГ, УЗИ ОБП, УЗИ ТБС без патологии.

Ребенок проконсультирован дерматовенерологом, генетиком, офтальмологом и неврологом. На основании жалоб, клинических проявлений ребенку был установлен диагноз Q82.3 Недержание пигмента [incontinentiapigmenti]: синдром Блоха-Сульцбергера 1 стадия.

Лечение в отделении проводилось по рекомендациям главного внештатного дерматовенеролога РС (Я) Саввиной Н.А. С антигистаминной целью по КР «Атопический дерматит», 2020, назначен препарат OffLabel Диметинден (Фенистил) 100 мкг/кг. После повышения эозинофилии до 40 % в крови антигистаминная терапия продолжена препаратом Хлоропирамин (Супрастин) 0,2 мл в/м однократно.



Рис. 3, 4, 5. Динамика сыпи на фоне лечения, 15-е сутки жизни

Кроме того, по рекомендациям ФГБУ «НМИЦ АГИП им. академика В.И. Кулакова» наружно были назначены: на область мокнущих везикул – мирамистин; на область плотных везикул (примочки) – «Циндол» болтушка (перед использованием встряхнуть), наносили палочкой 3 раза в день; на область плотных инфильтрированных папул – «Декспантенол» крем не реже 3 раз в день. При подсыхании элементов проводили купание с маслом для душа А-dermaЭкзомега, ежедневно.

За период наблюдения в стационаре кожные покровы в динамике линейная эритематозно-везикулезная сыпь по большей части с положительной динамикой, остаются единичные несозревшие элементы с содержимым желтого цвета. На месте старых везикул остались участки гиперпигментации.



Рис. 6, 7, 8, 9. Состояние кожных покровов на фоне лечения перед выпиской

Ребенок в возрасте 23 суток выписался домой под активное наблюдение участкового педиатра по месту жительства. Рекомендовано проведение генетического исследования, а именно молекулярной диагностики синдрома Блоха-Сульцбергера в центре молекулярной генетики (Москва) в виде поиска частых мутаций в гене IKBKG, наблюдение генетика, дерматолога, невролога, офтальмолога и наблюдение в отделении катамнеза ПНЦ ЯРКБ г. Якутска, учитывая тяжесть основного заболевания и отсутствие специалистов по месту жительства. В отделении маму обучили особенностям ухода за кожей ребенка.

Заключение. Диагностика наследственной патологии кожи нередко вызывает трудности в связи с редкостью заболеваний, поэтому приведенное клиническое наблюдение имеет целью привлечение внимания широкого круга специалистов, прежде всего неонатологов, дерматологов, невропатологов к проблеме врожденных и наследственных заболеваний, сопровождающихся поражением кожи. В приведенном наблюдении, даже отсутствие возможности проведения молекулярно-генетических исследований, анализ данных клинического наблюдения, функциональных и лабораторных исследований позволили установить у ребенка клинический диагноз: синдром Блоха-Сульцбергера, 1 стадия. Тем не менее, молекулярно-генетическая диагностика очень важна для определения правильной тактики ведения ребенка и дальнейшего медико-генетического прогноза по рождению здоровых детей в семье.

Литература

1. Детская дерматология. Справочник под ред. Д.П. Кроугука, А.Дж. Мангини, пер. с англ. Под ред. Н.Г. Короткого. М: Практическая медицина, 2010. – С. 468-473.
2. Джонсон Р.А. Детская дерматология. Цветной атлас, справочник. Пер. с англ / Р.А. Джонсон, Кейн Кей Шу-Мей, П.А. Лио, А. Дж. Стратигос. – М.: Бином, 2011. – С. 229-232.
3. Кудлач А.И. Синдром Блоха-Сульцбергера: этиологические, патогенетические и клинические особенности поражения центральной нервной системы/ А.И. Кудлач, Л.В. Шалькевич// Международный неврологический журнал. – 2015. – № 5. – С. 9-15.
4. Махнева Н.В., Тарасова З.М., Нароган М.В., Давиденко Е.Б., Бобров М.А., Хохлова Т.Н., Тамазян Г.В., Малиутина Л.В., Захарова Н.И., Белецкая Л.В. Синдром Блоха-Сульцбергера (клинико-иммунопатологическое наблюдение) // Клиническая дерматология и венерология, 2013. – № 11(6). – С. 36-45.
5. Щава С.Н., Шишкина М.А. Синдром Блоха-Сульцбергера (недержание пигмента) // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26. – № 5. – С. 441-447. doi: 10.17816/dv470286
6. Berlin A.L. Incontinentiapiigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology / A.L. Berlin, A.S. Paller, L.S. Chan // J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – № 47. – P. 169-187.
7. Nirmalasari D.A., Tabri F., Wasposito N., et al. Incontinentia pigmenti / Bloch-Sulzberger syndrome: A case report // Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat. 2022. Vol. 31, N 1. P. 39–41.

References

1. Detskaia dermatologiya. Spravochnik pod red. D.P. Krouguka, A.Dzh. Mangini, per. s angl. Pod red. N.G. Korotkogo. M: Prakticheskaya meditsina. – 2010. – S. 468-473.
2. Dzhonson R.A. Detskaia dermatologiya. Tsvetnoi atlas, spravochnik. Per. s angl / R.A. Dzhonson, Kein Kei Shu-Mei, P.A. Lio, A. Dzh. Stratigos. M.: Binom, – 2011. – S. 229-232.
3. Kudlach A.I. Sindrom Blokha-Sul'tsbergera: etiologicheskie, patogeneticheskie i klinicheskie osobennosti porazheniya tsentral'noi nervnoi sistemy/ A.I. Kudlach, L.V. Shal'kevich. Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal. – 2015. – № 5. – S. 9-15.
4. Makhneva N.V., Tarasova Z.M., Narogan M.V., Davidenko E.B., Bobrov M.A., Khokhlova T.N., Tamazian G.V., Maliutina L.V., Zakharova N.I., Beletskaya L.V. Sindrom Blokha-Sul'tsbergera (kliniko-immunopatologicheskoe nabludenie). Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya, – 2013. – № 11(6). – S. 36-45.

5. Shchava S.N., Shishkina M.A. Sindrom Blokha–Sul'tsbergera (nederzhanie pigmenta) // Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei. – 2023. – Т. 26. – № 5. – С. 441–447. doi: 10.17816/dv470286
6. Berlin A.L. Incontinentiapiigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology / A.L. Berlin, A.S. Paller, L.S. Chan. J. Am. Acad. Dermatol. – 2002. – № 47. – P. 169–187.
7. Nirmalasari D.A., Tabri F., Waspodo N., et al. Incontinentia pigmenti / Bloch-Sulzberger syndrome: A case report. Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat. – 2022. – Vol. 31. – N 1. – P. 39–41.

Сведения об авторах

АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна – кандидат медицинских наук, заместитель директора по неонатологической помощи Перинатального центра ГАУ РС (Я) «РБ№ 1 – НЦМ им. М.Е.Николаева» г. Якутска, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова».

ALEKSEEVA Sargylana Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Neonatological Care of the Perinatal Center of the State Autonomous Institution of Republic Sakha (Yakutia) “Republic Hospital No. 1 – M. E. Nikolaev NCM”; Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University.

ЕГОРОВА Вера Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова».

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.

МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна – кандидат медицинских наук, зав. каф. педиатрии и детской хирургии МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова».

MUNKHALOVA Yana Afanasyevna – Candidate of Medical Sciences, Head of the department Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University.

КУЗЬМИНА Александра Терентьевна – врач неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 Перинатального центра ГАУ РС (Я) «РБ№ 1 НЦМ им. М.Е. Николаева».

KUZMINA Alexandra Terentyevna – neonatologist, Department of Pathology of Newborns and Premature Babies No. 2, Perinatal Center, Republic Hospital No. 1 – M. E. Nikolaev NCM.

БОЛЬШЕДВОРСКАЯ Екатерина Геннадьевна – ординатор каф. педиатрии и детской хирургии МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», специальность «Неонатология».

BOLSHEDVORSKAYA Ekaterina Gennadyevna – resident, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University.

Артамонова С.Ю., Неустроева Е.В., Егорова В.Б., Николаева Л.Е.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НОВОЙ ФОРМЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Аннотация. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом у глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии.

В последние годы совершенствование технологий выхаживания недоношенных детей привело к выживанию детей с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела. Именно у таких детей в настоящее время диагностируется «новая» форма БЛД, имеющая более легкое течение и связанная с остановкой альвеолярного и сосудистого легочного развития. Несмотря на достижения в выхаживании недоношенных новорожденных в последние годы, частота БЛД остается на высоком уровне и составляет от 7 до 80 % среди недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста. Бронхолегочная дисплазия, в настоящее время, самое частое хроническое обструктивное заболевание легких у детей раннего возраста.

В первые месяцы и годы жизни БЛД характеризуется выраженными респираторными симптомами, значительными нарушениями вентиляционной и газообменной функции легких и выраженными рентгенологическими изменениями. С возрастом в большинстве случаев происходит уменьшение и исчезновение клинических симптомов и рентгенологических изменений, улучшение или нормализация показателей функции внешнего дыхания. У части больных со среднетяжелой и тяжелой БЛД развиваются хронические заболевания легких (эмфизема, облитерирующий бронхиолит, локальный пневмосклероз, бронхоэктатическая болезнь) как следствие структурных изменений в дыхательных путях и легких, которые сохраняются и в зрелом возрасте. У детей, перенесших БЛД, с гиперреактивностью бронхов и с атопией рано развивается бронхиальная астма. Дети, имеющие БЛД в анамнезе, предрасположены к рецидивирующим респираторным вирусным и бактериальным инфекциям, у них нарушена толерантность к физическим нагрузкам.

В данной статье представлен клинический случай «новой» формы бронхолегочной дисплазии, данные его анамнеза, диагностики, клиники и исхода. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного, находившегося в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОАРИТн), в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей № 1 Перинатального центра и в пульмонологическом отделении Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – НЦМ». Приведенный клинический случай новой формы бронхолегочной дисплазии позволяет обратить внимание врачей на течение и на исход данной патологии.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, новая форма, классическая форма, недоношенные дети, низкая масса тела, бронхиты, бронхиальная астма, бронхоэктазы, клинический случай, бронхообструктивный синдром.

Artamonova S.Y., Neustroeva E.V., Egorova V.B., Nikolaeva L.E.

A CLINICAL CASE OF A NEW FORM OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Abstract. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a polyetiologic chronic disease of morphologically immature lungs that develops in newborns, mainly in profoundly premature infants, as a result of intensive care respiratory distress syndrome (RDS) and/or pneumonia.

In recent years, improvements in premature infant care technologies have resulted in the survival of extremely low birth weight and very low birth weight infants. It is in these infants that the “new” form of BPD is currently diagnosed, which has a milder course and is associated with the cessation of alveolar and vascular pulmonary

development. Despite advances in premature infant care in recent years, the incidence of BPD remains high, ranging from 7 to 80 % among premature infants depending on gestational age. Bronchopulmonary dysplasia is currently the most common chronic obstructive pulmonary disease in young children.

In the first months and years of life, BPD is characterized by pronounced respiratory symptoms, significant violations of ventilation and gas exchange function of the lungs and pronounced radiological changes. With age, in most cases, there is a decrease and disappearance of clinical symptoms and radiological changes, improvement or normalization of respiratory function. Some patients with moderate to severe BPD develop chronic lung diseases (emphysema, obliterating bronchiolitis, local pneumosclerosis, bronchiectasis) as a result of structural changes in the respiratory tract and lungs, which persist into adulthood. Bronchial asthma develops early in children with BPD, bronchial hyperreactivity and atopy. Children with a history of BPD are predisposed to recurrent respiratory viral and bacterial infections, and their exercise tolerance is impaired.

A retrospective analysis of medical case of an inpatient who was in the Department of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care of Newborns (OARITN), in the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants No. 1 of the Perinatal Center and in the Pulmonology Department of the Pediatric Center of the State Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) “Republic Hospital № 1 – M. E. Nikolaev National Center of Medicine” was performed. The presented clinical case of a new form of bronchopulmonary dysplasia allows us to draw the attention of doctors to the course and outcome of this pathology.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, new form, classic form, premature infants, low body weight, bronchitis, bronchial asthma, bronchiectasis, clinical case, bronchoobstructive syndrome.

Введение. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом у глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии.

БЛД была впервые описана в 1967 г. Northway et al., и включена в отечественную классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей в 1995 году [1].

Классическая БЛД протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол. Клинически проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 и более суток жизни, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности, с характерными специфическими рентгенологическими изменениями в первые месяцы жизни и возможным регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка.

В последние годы совершенствование технологий выхаживания недоношенных детей привело к выживанию детей с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела. Именно у таких недоношенных диагностируется «новая» форма БЛД. «Новая» форма БЛД – это паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения в результате воздействия различных факторов на незрелое легкое [2,3]. При этом повреждение дыхательных путей, выраженность воспаления и фиброза обычно слабее, чем при классической форме [4].

Несмотря на достижения в выхаживании недоношенных новорожденных в последние годы, частота БЛД остается на высоком уровне и составляет от 7 до 80 % среди недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста [5,6]. Бронхолегочная дисплазия, в настоящее время, самое частое хроническое обструктивное заболевание легких у детей раннего возраста.

В первые месяцы и годы жизни БЛД характеризуется выраженными респираторными симптомами, значительными нарушениями вентиляционной и газообменной функции легких и выраженными рентгенологическими изменениями. Считается, что с возрастом в большинстве случаев происходит уменьшение и часто полное исчезновение клинических симптомов и рентгенологических изменений, улучшение или нормализация показателей функции внешнего дыхания [6].

Однако, в результатах некоторых зарубежных и отечественных исследований описываются структурные и вентиляционные нарушения у детей и подростков с перенесенной БЛД [4,5,6]. У части больных со среднетяжелой и тяжелой БЛД развиваются хронические заболевания легких (эмфизема, облитерирующий бронхиолит, локальный пневмосклероз, бронхоэктатическая болезнь) как следствие структурных изменений в дыхательных путях и легких, которые сохраняются и в зрелом возрасте. У детей с высокой частотой бронхиальной астмы в семейном анамнезе и у детей с тяжелой БЛД описывается трансформация БЛД в бронхиальную астму [7,8]. По достижении 3-летнего возраста в 1/3 случаев происходит выздоровление от БЛД, а у 35 % детей, перенесших БЛД, развивается бронхиальная астма [9]. Наличие бронхиальной гиперреактивности позволяет отнести детей с БЛД к группе риска развития бронхиальной астмы [5,10]. Дети, имеющие БЛД в анамнезе, предрасположены к рецидивирующим респираторным вирусным и бактериальным инфекциям, у них нарушена толерантность к физическим нагрузкам [11].

В данной статье представлен клинический случай новой формы бронхолегочной дисплазии, данные его анамнеза, диагностики, клиники и исхода. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного, находившегося в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОАРИТн), в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей № 1 Перинатального центра и в пульмонологическом отделении Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – НЦМ». Приведенный клинический случай новой формы бронхолегочной дисплазии позволяет обратить внимание врачей на течение и на исход данной патологии.

Результаты и обсуждение.

Ребенок, мальчик, родился от 7 беременности, 4 родов. Беременность протекала с тяжелой преэклампсией на фоне хронического пиелонефрита, хронического холецистита, хронического гастродуоденита, аллергического ринита, миопии 1 степени, носительства хламидийной инфекции. Матери 38 лет, вредных привычек нет. Перенесенные ранее заболевания: ОРВИ, ветряная оспа, краснуха. Ребенок родился от четвертых, преждевременных, оперативных родов на 26-27 неделе гестации, с массой тела 990 г, с длиной тела 38 см, 2/4 баллов по шкале Апгар. В родильном зале были проведены реанимационные мероприятия, интубация трахеи, установлен пупочный катетер.

Ребенок из родильного зала был переведен в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Состояние после рождения крайне тяжелое за счет дыхательной недостаточности, неврологических нарушений, крайней незрелости. Выхаживался в кувезе, находился на искусственной вентиляции легких с рождения до 33 суток жизни, затем был переведен НСРАР. Кислородную дотацию получал до 70 суток жизни. С заместительной целью дважды был введен Куросурф. Вскармливание через желудочный зонд адаптированной молочной смесью «ФрисоПре», получал парентеральное питание. На 47 сутки жизни был переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных № 1 Перинатального центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – НЦМ». В отделении ребенка перевели с кувеза на кровать, с 78 суток ребенка прикладывали к груди.

По данным проведенных исследований, в общих анализах крови и мочи воспалительных изменений не было; биохимический анализ крови был в пределах нормы. ПЦР крови на инфекции была отрицательной. Высевы содержимого желудка, со слизистой носа, зева, мочи были отрицательные.

На нейросонографии головного мозга были выявлены умеренная дилатация задних рогов боковых желудочков, гиперэхогенность перивентрикулярных зон, двухсторонние субэпендимальные кисты.

Данные ЭКГ: ритм синусовый, тахикардия ЧСС 176 уд в мин., ЭОС отклонена вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации.

ЭХО-КГ – функционирующий артериальный проток 0,12 см, открытое овальное окно 0,21 см, регургитация на трикуспидальном клапане 1 степени, фракция выброса 80 %.

На рентгенограмме органов грудной клетки – гиповентиляция легких с отрицательной динамикой, возможно на фоне двухсторонней полисегментарной пневмонии, не исключаются начальные признаки бронхолегочной дисплазии, гиперпневматизация кишечника.

На компьютерной томографии легких – пневматизация легких неравномерна понижена. В дорзальных сегментах обоих легких выявляются участки уплотнения паренхимы, фиброзные тяжи. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Бронхи прослеживаются до сегментарного уровня, просветы узкие. Костальная и междолевая плевра не изменена. Выпота в плевральной полости не выявлено. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Заключение: бронхолегочная дисплазия.

Были проведены консультации узких специалистов: хирурга, офтальмолога, невролога.

На основании данных анамнеза, клиники, результатов обследования ребенка был выставлен клинический заключительный диагноз: Основной: Крайняя незрелость 26-27 недель гестации. ПКВ 39 нед. Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде, новая форма, среднетяжелой степени тяжести. Осложнения: Дыхательная недостаточность I-II степени. Сопутствующие заболевания: Гипоксическое поражение ЦНС, синдром угнетения, незрелости, выход с острого периода. Пролиферативная ретинопатия – III степени, допороговая. Анемия недоношенных I степени. Открытое овальное окно. НК-0.

Получал следующее лечение: респираторную, антибактериальную, противогрибковую терапию, ЭМОЛТ в возрасте 20 дней – 10 мл; эральфон, мальтофер, верошпирон, фолиевую кислоту, курс дексаметазона внутривенно, кофеина бензоат, ингаляционно беродуал, пульмикорт. Также была проведена витаминотерапия, физиотерапия, массаж грудной клетки.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка постепенно улучшилось. Ребенок с рекомендациями был выписан на 96 сутки жизни в удовлетворительном состоянии с весом 3064 г, длиной тела 46,5 см, окружностью головы 35 см.

После выписки ребенок в течение 3 месяцев получал ингаляции беродуалом и пульмикортом, до 1 года не болел.

В настоящее время ребенку 5 лет, наблюдается у пульмонолога с рождения. Ребенок ежегодно в плановом порядке проходил обследование и получал лечение в пульмонологическом и психоневрологическом отделениях Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – НЦМ». В 2 года впервые был выставлен диагноз: БЛД, новая форма, средней степени тяжести, ремиссия. Единичный цилиндрический бронхоэктаз S8 правого легкого. В 3 года выставлен диагноз: Бронхоэктатическая болезнь. Единичный цилиндрический бронхоэктаз в S8 правого легкого. Единичный очаг в S1, S2 левого легкого.

Ребенок часто болеет респираторными вирусными инфекциями, затяжными бронхитами с бронхообструктивным синдромом. За последний год ребенок перенес 10 эпизодов острого бронхита с бронхообструктивным синдромом на фоне острых респираторных заболеваний. Также беспокоит постоянный насморк, заложенность носа. У ребенка имеет местоотягощенная наследственность по атопии: у мамы аллергический ринит, у тети бронхиальная астма.

Последний эпизод бронхиальной обструкции также отмечался на фоне острой респираторной инфекции. Ребенок заболел остро с повышением температуры до 38 °С. На 3 день появилось затруднение дыхания: кашель, одышка и свистящие хрипы. В лечении были добавлены ингаляции беродуала, пульмикорта, на фоне получаемой терапии состояние ребенка улучшилось. После купирования острой инфекции ребенок поступил на обследование в пульмонологическое отделение.

Состояние при поступлении средней степени тяжести. Частота дыхания 22 в 1 мин., частота сердечных сокращений – 109 в 1 мин., сатурация 97 %. Ребенок пониженного питания, рост 103 см, вес 16 кг. Телосложение астеническое, грудная клетка несколько вздута. Кожные

покровы чистые, на щеках легкая эритема, цианоза нет. Носовое дыхание затруднено. Одышки на момент осмотра нет, отмечается периодический влажный кашель, перкуторно – легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно – жесткое дыхание со свистящими сухими хрипами на выдохе.

По данным проведенных исследований: в общих анализах крови умеренный лимфоцитоз, умеренная эозинофилия (отн. 7,0 %). Общий анализ мочи, биохимический анализ крови в норме. В риноцитограмме эозинофилов 2 в поле зрения, в иммунном статусе повышены IgM – 2,63 мг/мл, ЦИК 45 ед, общий IgE – 109,80 МЕ/мл.

На электрокардиографии – умеренная синусовая тахикардия, ЧСС-108 в 1 мин. ЭОС горизонтальная. Нарушение внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса. Нарушение процессов реполяризации желудочков.

На рентгенографии околоносовых пазух в прямой проекции: признаки ринита, левосторонний верхнечелюстной синусит, искривление носовой перегородки вправо.

На компьютерной томографии органов грудной клетки: объем легких сохранен, пневматизация достаточно равномерная. В S1,S2 левого легкого прилегая к плевре визуализируется мелкий плотный очаг размерами 0,2 см. свежих очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено. В дорсальных сегментах легких фиброзные тяжи к костальной плевре. В верхних отделах сегмента S8 правого легкого небольшой цилиндрический бронхоэктаз. Остальные бронхи прослеживаются до субсегментарного уровня, просветы бронхов без деформаций. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Выпота в плевральной полости нет. Заключение: фиброзные тяжи в дорсальных сегментах легких. Цилиндрический бронхоэктаз в S8 правого легкого, плотный очаг в S1,S2 левого легкого.

Проведено аллерготестирование с бытовыми и эпидермальными антигенами: гистамин ++, шерсть собаки +, ююю

Спирографию провести не удалось.

Заключение консультации отоларинголога: аллергический ринит

После полного обследования ребенка был выставлен заключительный клинический диагноз: Основной: Бронхиальная астма, атопическая форма, легкое персистирующее течение, приступный период. Аллергический ринит, легкое персистирующее течение, период обострения. Бронхоэктатическая болезнь. Единичный цилиндрический бронхоэктаз в S8 правого легкого. Единичный очаг в S1, S2 левого легкого.

На фоне проводимой терапии: ингаляции через небулайзер Беродуала 15 капель + Пульмикорта 250 мкг 2 раза в сутки, впрыскивания в носовые ходы Флутиказона (Назарела) 50 мкг 1 раз в сутки, физиотерапии состояние ребенка улучшилось. Ребенок со следующими рекомендациями выписался домой: наблюдение педиатра, аллерголога, пульмонолога по месту жительства, гипоаллергенный быт и диета, исключение пассивного курения, закаливание и профилактика простудных заболеваний (ЛФК, дыхательная гимнастика, массаж, физиотерапия). Назначена базисная терапия: салметерол+флутиказон (серетид) 25/5- мкг по 2 дозы 2 раза в день (08.00-20.00 ч.) – не менее 3 месяцев. Далее коррекция базисной терапии под наблюдением аллерголога/пульмонолога. Назначены впрыскивания флутиказона (фликсоназе, назарел, авамис) по 1 дозе x 1 раз в носовые ходы в течение 1 месяца, далее коррекция терапии под наблюдением аллерголога/пульмонолога. При одышке рекомендуется ингаляции ипратропия бромид + фенотерол (беродуал (сальбутамол или беротек) по 1-2 дозы x 4-6 раз в день через спейсер, или через небулайзер (15 капель беродуала + 3,0 мл. физ.раствора) + будесонид 250-500 мкг x 2 раза в сутки до купирования обострения.

Заключение.

БЛД – тяжелое заболевание новорожденных и детей раннего возраста, требует современных подходов к его диагностике, лечению и определению исходов. Важное значение имеет информированность педиатров о последствиях данного заболевания.

Особенностью представленного случая является раннее развитие бронхоэктатической болезни и бронхиальной астмы, вследствие структурных изменений в дыхательных путях, гиперреактивности бронхов, и наследственной отягощенности по атопии у данного ребенка.

Таким образом, изучение особенностей течения и отдаленных последствий новой формы БЛД остается актуальной проблемой педиатрии.

Литература

1. Казакова К.А., Акоева Д.Ю., Фисенко А.П. Бронхолегочная дисплазия: современные аспекты / Российский педиатрический журнал, 2020. – 23(5). – С. 318-323.
2. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants / L.A. Morrow, B.D. Wagner, D.A. Ingram [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2017. – Vol. 196, № 3. – P. 364-374.
3. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахова, Д.Н. Дегтяревой. – Москва, 2020. – 175 с.
4. Coalson J.J. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. Semin.perinatol.2006;30(4):179-184.
5. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль/Педиатрия, 2011. – Т.90. – № 1. – С.141-150.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Володин Н.Н., Давыдова И.В., Овсянников Д.Ю. и др. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией / Педиатрическая фармакология, 2016. – Т.13. – № 4. – С.319 – 333.
7. Запечалова Е.Ю. Исходы бронхолегочной дисплазии у детей и подростков: автореферат дисс... канд. мед.наук: СПб., 2022.- 24 с.
8. Овсянников Д.Ю., Болибик А.М., Латышева М.А. Профилактика и лечение бронхолегочной дисплазии с позиций доказательной медицины/ Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2016. – 1. – С. 122-129.
9. Затолокина А.О., Белоусова Т.В., Лоскутова С.А., Андрияшина И.В. Функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, проживающих на территории Новосибирской области / Мать и дитя, 2016. – 3(66). – С. 9-14.
10. Овсянников Д.Ю., Агарков Н.М., Модестов А.А., Чичерин Л.П., Кравчук Д.А. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе / Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2020. – 65(4). – С.101 -107.
11. Давыдова И.В., Фисенко А.П., Пожарищенская В.К., Казакова К.А., Басаргина Е.Ю., Бондарь В.А. Новая форма бронхолегочной дисплазии: реалии сегодняшнего дня / Педиатрия, 2020. – Т.19. – № 10. – С.6-9.

References

1. Kazakova K.A., Akoeva D.Yu., Fisenko A.P. Bronxologochnaya displaziya: sovremenny'e aspekty'. Rossijskij pediatricheskij zhurnal, 2020, No. 23(5), pp. 318–323.
2. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants. L.A. Morrow, B.D. Wagner, D.A. Ingram [et al.]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, Vol. 196, No. 3, pp. 364–374.
3. Ovsyannikov D.Yu. Bronxologochnaya displaziya: monografiya, pod red. D.Yu. Ovsyannikova, N.A. Geppe, A.B. Malaxova, D.N. Degtyarevoj. Moskva, 2020, 175 p.
4. Coalson J.J. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. Semin.perinatol, 2006, No. 30(4), pp. 179–184.
5. Ovsyannikov D.Yu. Bronxologochnaya displaziya: estestvennoe razvitie, isxody` i kontrol`. Pediatriya, 2011, Vol.90, No. 1, pp. 141–150.
6. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Volodin N.N., Davy`dova I.V., Ovsyannikov D.Yu. i dr. Vedenie detej s bronxologochnoj displaziej. Pediatricheskaya farmakologiya, 2016. Vol.13, No. 4, pp.319–333.
7. Zapevalova E.Yu. Isxody` bronxologochnoj displazii u detej i podrostkov: avtoreferat diss... kand.med. nauk: SPb., 2022. 24 p.

8. Ovsyannikov D.Yu., Bolibok A.M., Laty'sheva M.A. Profilaktika i lechenie bronxologichnoj displazii s pozicij dokazatel'noj mediciny. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2016, No. 1, pp. 122–129.

9. Zatokina A.O., Belousova T.V., Loskutova S.A., Andryushina I.V. Funkcional'ny'e posledstviya bronxologichnoj displazii u detej, prozhivayushhix na territorii Novosibirskoj oblasti. *Mat' i ditya*, 2016, No. 3(66), pp. 9–14.

10. Ovsyannikov D.Yu., Agarkov N.M., Modestov A.A., Chicherin L.P., Kravchuk D.A. Osobennosti techeniya bronxial'noj astmy u detej s bronxologichnoj displaziej v anamneze. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*, 2020, No. 65(4), pp. 101–107.

11. Davy'dova I.V., Fisenko A.P., Pozharishhenskaya V.K., Kazakova K.A., Basargina E.Yu., Bondar' V.A. Novaya forma bronxologichnoj displazii: realii segodnyashnego dnya. *Pediatrics*, 2020, Vol. 19, No. 10, pp. 6–9.

Сведения об авторах

АПАМОНОВА 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.

НЕУСТРОЕВА Екатерина Владиславовна – ординатор кафедры педиатрии и детской хирургии МИ СВФУ, katyaneus@mail.ru 89243680397.

NEUSTROEVA Ekaterina Vladislavovna – resident student, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, katyaneus@mail.ru. +7 9243680397.

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.

НИКОЛАЕВА Лена Егоровна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения ПЦ «ГБУ РС (Я) РБ № 1-НЦМ»

NIKOLAEVA Lena Egorovna – pulmonologist, Sakha Republic (Yakutia) Hospital № 1– National Center of Medicine.

УДК 616.31-06:07-08

*Митрофанов П.В., Чижов Ю.В., Ушницкий И.Д., Казанцева Т.В., Панфилова С.В.,
Довнар С.А., Саргсян И.И., Хлуднева Н.В., Наслимов А.А.*

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОМАХ ИНТЕРНАТАХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Аннотация. Несмотря на широкое изучение заболеваний пародонта показатели их распространенности не имеют тенденцию к снижению. При этом в источниках литературы недостаточно освещены вопросы изучения пародонтологического статуса у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в домах интернатах психоневрологического профиля. Нуждаемость в различных видах стоматологической помощи, в том числе пародонтологической, у лиц с хроническими психическими заболеваниями, как правило высока, а с возрастом актуальна для каждого пациента. В работе представлена частота и структура воспалительных заболеваний пародонта у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в домах интернатах психоневрологического профиля. Для анализа частоты и структуры болезней пародонта и определения их потребности в пародонтологической помощи применяли индекс CPI, (1995). При этом выявлены степени нуждаемости в пародонтологическом лечении по возрастам, видам психических заболеваний по обследуемым популяциям мужчин и женщин в целом. Так, в структуре психических заболеваний у обследованных лиц пожилого и старческого возраста в домах интернатах психоневрологического профиля преобладали пациенты с диагнозом шизофрения, а реже деменцией и умственной отсталостью. С возрастом данные интенсивности поражения тканей пародонта у лиц пожилого и старческого возраста характеризуется значительным увеличением компонента «Неучтенные секстанты», что связано с тяжестью течения болезней пародонта и потерей зубов. При этом компоненты кровоточивость, над- и поддесневой камень, пародонтальный карман составляют минимальное значение. Результаты исследования определяют высокий уровень распространенности, интенсивности воспалительных заболеваний пародонта и нуждаемость в пародонтологической помощи у обследованных лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в домах интернатах психоневрологического профиля, которые по состоянию здоровья проявляют крайне низкий уровень комплаентности к пародонтологическому лечению, что диктует необходимость организации выездной стоматологической помощи по программе государственных гарантий в рамках обязательного медицинского страхования.

Ключевые слова: индекс CPI, заболевания пародонта, пародонтологический статус, психические заболевания, шизофрения, деменция, умственная отсталость.

*Mitrofanov P.V., Chizhov Yu.V., Ushnitsky I.D., Kazantseva T.V., Panfilova S.V.,
Dovnar S.A., Sargsyan I.I., Hludneva N.V., Naslimov A.A.*

CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PERIODONTOLOGIC STATUS OF ELDERLY AND SENILE PPATIENTS LIVING IN PSYCHONEUROLOGICAL RESIDENTIAL HOMES

Abstract. Despite the extensive study of periodontal diseases, their prevalence rates do not tend to decrease. At the same time, the literature resources do not sufficiently cover the issues of studying the periodontologic status of elderly and senile patients living in neuropsychiatric houses. Patients with chronic mental illnesses need various types of dental care, including periodontal care and it is relevant for each patient with age. The paper presents the frequency and structure of inflammatory periodontal diseases in elderly and senile patients living in neuropsychiatric houses. To analyze the frequency and structure of periodontal diseases and determine their need for periodontal care, the CPI index was used (1995). At the same time, the degrees of periodontal treatment need by age, types of mental illness in the examined populations of men and women in general were

revealed. Thus, patients with schizophrenia, and less often dementia and mental retardation, predominated in neuropsychiatric houses in the structure of mental diseases among examined people. With age, the data on the intensity of periodontal tissue damage in elderly and senile patients is characterized by a significant increase in the “Unaccounted sextants” component, which is associated with the severity of periodontal disease and tooth loss. At the same time, the components of bleeding, supra- and subgingival stone, periodontal pocket make up the minimum value. The results of the study determine the high level of prevalence, intensity of inflammatory periodontal diseases and the need for periodontal care in the examined elderly and senile patients living in neuropsychiatric houses, who, for health reasons, show an extremely low level of compliance with periodontal treatment, which dictates the need to organize outbound dental care under the program of state guarantees within the framework of compulsory health insurance.

Keywords: CPI index, periodontological status, mental diseases, diseases of parodont, schizophrenia, dementia, mental retardation.

Введение. Несмотря на широкое изучение заболеваний пародонта показатели их распространенности не имеют тенденцию к снижению []. В связи с этим проведение клинико-эпидемиологических исследований имеют крайне важное значение в совершенствовании оказываемой стоматологической помощи у населения, имеющего болезни пародонта []. При этом проведения обследований населения дает возможность получить данные не только о распространенности болезней пародонта внутри популяции, но и интенсивность поражения тканей пародонта, а также определить их нуждаемость в пародонтологической помощи, рационально запланировать комплексные стоматологические мероприятия, включающие терапевтические, хирургические и ортопедические методы ведения пациентов []. В источниках литературы недостаточно освещены вопросы изучения пародонтологического статуса у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в домах интернатах психоневрологического профиля. В связи с этим было определено направление исследовательской работы.

Цель работы. Изучить пародонтологический статус лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в домах интернатах психоневрологического профиля.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в домах интернатах психоневрологического профиля центральной зоны Красноярского края. Проводили ретроспективный анализ архивного материала путем выкипировки данных историй болезни, объективное обследование с определением особенностей стоматологического, пародонтологического и психиатрического статусов. Всего обследовано 107 лиц пожилого и старческого возраста, из них 67 женщин в возрасте от 55 лет до 90 лет и 40 мужчин в возрасте от 60 до 82 лет. Из 67 женщин 39 были пожилого возраста (55-74 года) и 28 женщины были старческого возраста (75-90 лет). Из 40 мужчин 28 мужчин были пожилого возраста (60-74 года), 12 мужчин были старческого возраста (75-82 года). Оценка состояния тканей пародонта и нуждаемость в пародонтологической помощи определяли с применением индекса CPI (1995). В каждом изучаемом секстанте фиксировали данные состояния тканей пародонта, при наличии выраженных патологических признаков в ячейке регистрировали как тяжелая степень заболеваний пародонта. Поддесневой зубной камень выявляли путем зондирования, когда определяли наличие шероховатости на поверхности зуба. Вид лечебной помощи интерпретировали по полученным данным: 0 бал – пациент к лечению не нуждается; 1 бал – проведение обучения по гигиене полости рта; 2-3 балла – нуждаемость в проведении профессиональной гигиены и к обучению гигиене полости рта с проведением контролируемой чистки зубов; 4 балла – необходимость проведения комплексного лечения болезней пародонта.

Для определения социально-гигиенического статуса проводили социологическое исследование с применением специальной карты анкеты, утвержденная на кафедре ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, (2006).

Все исследования проводились на основе этических принципов Хельсинской декларации и этических стандартов клинических исследований с участием человека GCP (ГОСТ Р 52379-2005).

Статистическую обработку проводили с применением программы «Biostat 2009 Professional 5.8.4». Полученные данные были сгруппированы по совокупным одинаковым признакам. Достоверность различий при проведении сравнительного анализа результатов исследования проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования. На основании полученных данных исследования можно заключить, что $61,52 \pm 1,06$ % женщин пожилого возраста имели выраженную кровоточивость десен, а у $25,72 \pm 1,94$ % выявлялись наличие наддесневого камня и пародонтальный карман глубиной 3 мм, далее у $7,79 \pm 2,41$ % определялось наличие пародонтального кармана глубиной 4-5 мм. При этом самое тяжелое состояние тканей пародонта с глубиной пародонтального кармана более 6 мм было выявлено у $4,94 \pm 2,48$ % обследованных женщин пожилого возраста.

В показателях интенсивности заболеваний пародонта у обследованных женщин пожилого возраста компонент «Неучтенные секстанты» имеет самые высокие показатели и достигает значений $4,75 \pm 0,06$ %, где компоненты кровоточивость, над- и поддесневой камень, пародонтальный карман всего составляют $1,25 \pm 0,12$ %, что в некоторой степени обуславливает тяжесть течения хронического пародонтита ($p \leq 0,05$).

В структуре психических заболеваний $89,71 \pm 0,27$ % женщин пожилого возраста были с диагнозом шизофрения, а деменцией и умственной отсталостью в домах интернатах психоневрологического профиля проживали $6,27 \pm 2,48$ и $4,02 \pm 2,51$ % соответственно ($p \leq 0,05$).

В ходе исследования нуждаемости в лечении заболеваний тканей пародонта у женщин пожилого возраста, страдающих психическими заболеваниями установлено, что полностью отсутствуют лица без пародонтологической патологии. При этом у $95,06 \pm 0,12$ % женщин пожилого возраста в основном выявляются выраженная кровоточивость десен, наличие наддесневого камня и пародонтальный карман глубиной от 3 до 5 мм, которые соответствуют хроническому пародонтиту средней степени тяжести, а у $4,94 \pm 2,48$ % определялось наличие пародонтального кармана глубиной 6 и более мм, что интерпретируется как пародонтит тяжелой степени.

Следует отметить, что у женщин старческого возраста были выявлены некоторые особенности по пародонтологическому статусу. Так, у $57,18 \pm 1,12$ % обследованных определялся хронический пародонтит тяжелой степени с глубиной пародонтального кармана 6-8 мм, а у $35,72 \pm 1,68$ % определялось наличие зубного камня и пародонтального кармана до 3 мм, интерпретируется как пародонтит легкой степени. При этом хронический воспалительный процесс тканей пародонта средней степени тяжести выявлялся у $7,12 \pm 2,42$ %. Тем временем $52,53 \pm 1,94$ % обследованных пациентов по психическому заболеванию относились к пациентам с шизофренией, где у $25,74 \pm 1,94$ % патология тканей пародонта соответствовала легкой степени хронического пародонтита. При этом у $26,79 \pm 1,91$ % женщин старческого возраста был установлен диагноз хронический пародонтит средней степени тяжести. Следующая по частоте идет деменция, где ее показатель составил $35,71 \pm 1,68$ %, пациенты которых имели пародонтит тяжелой степени. У выявленных $11,76 \pm 2,30$ %, страдающих психическими расстройствами виде умственной отсталости были выявлены симптомы хронического пародонтита средней и тяжелой степени тяжести. В целом у $57,46 \pm 1,12$ % обследованных женщин старческого возраста определяется наличие хронического пародонтита тяжелой степени, что характеризует агрессивное течение воспалительных заболеваний пародонта с возрастом ($p \leq 0,05$).

Данные интенсивности поражения тканей пародонта у женщин старческого возраста при сравнительной оценке характеризуют аналогичную ситуацию как у женщин старческого возраста, где компонент «Неучтенные секстанты» достигает значений $5,71 \pm 0,07$ %. При этом компоненты кровоточивость, над- и поддесневой камень, пародонтальный карман всего составляют $0,29 \pm 0,006$ %, что определяет тяжесть течения болезней пародонта и характер потери зубов.

Полученные данные исследования мужчин пожилого возраста определяют почти аналогичную тенденцию по заболеваемости, как у женщин. Так, у $32,19 \pm 2,48$ % был выявлен клинический симптом в виде кровоточивости десен при зондировании, а также наличие зубной бляшки при отсутствии зубного камня. Кроме того, у $25,09 \pm 2,74$ % выявлен пародонтальный карман глубиной до 5 мм, над и поддесневой зубной камень и кровоточивость десен, характерный для пародонтита средней степени тяжести. При этом глубина зубодесневого кармана 6 и более мм, зубная бляшка, кровоточивость и наличие зубного камня было выявлено у $42,72 \pm 2,09$ % обследованных, что интерпретируется как пародонтит тяжелой степени ($p \leq 0,05$).

В данных интенсивности поражения тканей пародонта в данной возрастной группе мужчин, также преобладает показатель «Неучтенные секстанты», который составляет $4,69 \pm 0,05$ %. При этом показатель составляющих компонентов кровоточивость, над- и поддесневой камень, пародонтальный карман были на уровне $1,31 \pm 0,17$ %.

При этом у большинства обследованных мужчин пожилого возраста имелся диагноз «шизофрения», показатель которых составляет $80,36 \pm 0,72$ %, где у $32,17 \pm 2,48$ % выявлялся симптом кровоточивости десен, а у $25,84 \pm 2,48$ % имелись зубной камень, пародонтальный карман до 3 мм, у $22,35 \pm 2,48$ % выявлялся пародонтальный карман 4-5 мм. При этом у $17,12 \pm 3,41$ % с деменцией и $2,52 \pm 2,41$ % с умственной отсталостью определялся пародонтит средней степени тяжести.

Полученные данные исследования у мужчин старческого возраста характеризует определенные особенности. Так, в данной категории обследованных пациентов выявлено $63,87 \pm 0,22$ % наличие хронического пародонтита с глубиной зубодесневого кармана 4-5 мм, что характеризуется как средней степени тяжести. При этом у $36,13 \pm 3,43$ % определялось полное отсутствие зубов на верхней и нижней челюстях, соответственно в интенсивности поражения тканей пародонта значительная часть представлена с показателями неучтенных секстантов и показатель был на уровне цифровых значений $5,83 \pm 0,06$ % ($p \leq 0,05$). Также, как и у лиц пожилого возраста большинство обследованных пациентов $58,31 \pm 1,53$ % старческого возраста имели психический диагноз шизофрения, а с деменцией – $41,69 \pm 2,11$ %.

Заключение. Полученные результаты характеризует высокий уровень распространенности, интенсивности воспалительных заболеваний пародонта и нуждаемость в пародонтологической помощи у обследованных лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в домах интернатах психоневрологического профиля, которые по состоянию здоровья проявляют крайне низкий уровень комплаентности к пародонтологическому лечению. Такая неблагоприятная ситуация пародонтологического статуса у обследованных диктует необходимость организации выездной стоматологической помощи по программе государственных гарантий в рамках обязательного медицинского страхования.

Литература

1. Акулович А.В. Зубы на склоне лет (геронтостоматология) / А.В. Акулович, Л.Ю. Орехова // Мир медицины. – 1997. – № 8. – С. 29-30.
2. Вольф Г.Ф. Пародонтология. Цветной атлас. Пособие.Руководство. / Г.Ф. Вольф, Э.М. Ратейцхак, К. Ратейцхак. – Москва: «Медпресс-информ», 2014. – 548 с.
3. Втлерскаузен-Ценнхен Б. Заболевания пародонта у пожилых пациентов / Б. Втлерскаузен-Ценнхен, С. Глейснер // Клиническая стоматология. – 1998. – № 2. – С.56-63.
4. Леонтьев В.К. Состояние полости рта у лиц пожилого возраста Самарской области / В.К. Леонтьев, А.М. Хамадеев, В.В. Кравченко // Сборник статей Международного семинара «Медицинские и социальные проблемы в геронтологии». – Самара, 1998. – С.137-138.
5. Луцкая И.К. Потребности в стоматологической помощи лиц старших возрастных групп / И.К. Луцкая // Стоматология. – 1995. – Т.74. – № 4. – С.62-64.

6. Чижов Ю.В. Методика комплексной оценки состояния стоматологического здоровья людей пожилого и старческого возраста. Методическое пособие / Ю.В. Чижов, А.В. Цимбалистов, О.М. Новиков. – Красноярск, 2005. – 53 с.

7. Цимбалистов А.В. Особенности стоматологического и соматического статуса пациентов пожилого и старческого возраста / А.В. Цимбалистов, Е.С. Михайлова, О.Л. Пикур, Е.Т. Гончаренко // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2006. – Т.11. – № 4. – режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-stomatologicheskogo-i-somaticheskogo-statusa-patsientov-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta-1/viewer>

References

1. Akulovich A.V. Zuby na sklone let (gerontostomatologiya) / A.V. Akulovich, L.Yu. Orekhova // Mir mediciny. –1997. – № 8. – S.29-30.

2. Vol'f G.F. Parodontologiya. Cvetnoj atlas. Posobie. Rukovodstvo / G.F. Vol'f, E.M. Ratejckhak, K. Ratejckhak. – Moscow, «Medpress-inform». – 2014. – 548 s.

3. Vtlerskauzen-Cennhen B. Zabolevaniya parodonta u pozhilyh pacientov / B.Vtlerskauzen-Cennhen, S. Glejsner // Klinicheskaya stomatologiya. – 1998. – № 2. – S. 56-63.

4. Leont'ev V.K. Sostoyanie polosti rta u lic pozhilogo vozrasta Samarskoj oblasti / V.K. Leont'ev, A.M. Hamadeev, V.V. Kravchenko // Sbornik statej Mezhdunarodnogo Seminara «Medicinskie i social'nye problemy v gerontologii». – Samara, 1998. – S. 137-138.

5. Luckaya I.K. Potrebnosti v stomatologicheskoy pomoshchi lic starshih voznrastnyh grupp / I.K. Luckaya // Stomatologiya. – 1995. – Vol.74. – № 4. – S.62-64.

6. Chizhov Yu.V. Metodika kompleksnoj ocenki sostoyaniya stomatologicheskogo zdorov'ya lyudej pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Metodicheskoe posobie / Yu.V. Chizhov, A.V. Cimbalistov, O.M. Novikov. –Krasnoyarsk, 2005. – 53s.

7. Cimbalistov A.V. Osobennosti stomatologicheskogo i somaticheskogo statusa pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta / A.V. Cimbalistov, E.S. Mihajlova, O.L. Pikur [i dr.] // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. – 2006. – Т.11. – № 4. – rezhim dostupa: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-stomatologicheskogo-i-somaticheskogo-statusa-patsientov-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta-1/viewer>

Сведения об авторах

МИТРОФАНОВ Павел Викторович – врач стоматолог-ортопед Красноярской городской стоматологической поликлиники № 7, адрес: Российская Федерация, 660121, г. Красноярск, ул. Парашютная 82, тел. +7(391)2-61-89-16; pavel.mitrofanov.71@mail.ru

MITROFANOV Pavel Viktorovich – dentist-orthopaedist, Krasnoyarsk City Dental Clinic 7, address: Russian Federation, 660121, Krasnoyarsk, ul. Parashutnaya, 82, phone: +7(391)2-61-89-16, e-mail: pavel.mitrofanov.71@mail.ru

ЧИЖОВ Юрий Васильевич – д.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: 660131; г. Красноярск; ул. Воронова, д. 18 в; т. 8(391) 2-202-101, м.т.8-902-927-38-60. e-mail: gullever@list.ru

CHIZHOV Yuri Vasilyevich – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Orthopedic Dentistry, V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the RF. Address: 660131; Krasnoyarsk; ul. Voronova, 18 b, phone: +7 (391) 2-202-101, mob. +7-902-927-38, e-mail: gullever@list.ru

УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич – доктор мед. наук., профессор, заведующий кафедрой терапевтической, хирургической, ортопедической стоматологии и стоматологии детского возраста Медицинского института ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова».

677013 г. Якутск, ул. Ойунского, 27. Тел. 8-924-170-89-40. E-mail: incadim@mail.ru. eLIBRARY AuthorID: 459078

USHNITSKY Innokenty Dmitrievich – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Therapeutic, Surgical, Orthopedic Dentistry and Pediatric Dentistry, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. 677013 Yakutsk, ul. Oyunskego, 27. Phone: +7-924-170-89-40, e-mail: incadim@mail.ru. eLIBRARY AuthorID: 459078

КАЗАНЦЕВА Тамара Владимировна – к.м.н., доцент кафедры-клиники стоматологии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 1. тел. 8-902-940-29-93 e-mail: Kazancevatv@onkolog24.ru

KAZANTSEVA Tamara Vladimirovna – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Dental Clinic, Institute of Postgraduate Education, V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the RF. Address: Krasnoyarsk, ul. Partizana Zheleznyak 1. Phone: +7-902-940-29-93, e-mail: Kazancevatv@onkolog24.ru

ПАНФИЛОВА Светлана Анатольевна – врач стоматолог-терапевт КГБУЗ «Красноярская городская стоматологическая поликлиника № 7». Адрес: 660121, г Красноярск, ул. Парашютная д.82. тел. 8(902)-912-34-42 e-mail: p-svetlana-v@mail.ru

PANFILOVA Svetlana Anatolyevna – dentist-therapist, Krasnoyarsk City Dental Clinic 7. Address: 660121, Krasnoyarsk, ul. Parachutnaya, 82. Phone: +7(902)-912-34-42, e-mail: p-svetlana-v@mail.ru

ДОВНАР Светлана Антоновна – врач стоматолог-терапевт Красноярская городская стоматологическая поликлиника № 7. Адрес: 660121, г Красноярск, ул. Парашютная д.82. тел. 8(908)-205-88-47 e-mail: manpent@mail.ru

DOVNAR Svetlana Antonovna – dentist-therapist, Krasnoyarsk City Dental Clinic 7. Address: 660121, Krasnoyarsk, ul. Parachutnaya, 82. Phone: +7(908)-205-88-47, e-mail: manpent@mail.ru

САРГСЯН Ирина Ивановна – главный врач стоматологической клиники ООО «Стоматология для Вас» Адрес: 660073 г. Красноярск ул. Тельмана д. 32а. тел. 8(391)91-51-55 e-mail: sargsii@mail.ru.

SARGSYAN Irina Ivanovna – head doctor, dental clinic “Stomatologia dlya Vas”. Address: 660073 Krasnoyarsk, ul. Telmana, 32a. Phone: +7(391)91-51-55, e-mail: sargsii@mail.ru

ХЛУДНЕВА Наталья Владимировна – доцент ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: Российская Федерация, 660022, Красноярск, ул. Железняка, д.1, e-mail: n.hludneva@mail.ru;

CHLUDNEVA Natalia Vladimirovna – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation address: Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, ul. Zheleznyaka, 1, e-mail: n.hludneva@mail.ru;

НАСЛИМОВ Александр Андреевич – студент 4 курса стоматологического факультета ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ. Адрес: г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 1.тел.8-953-595-23-74; e-mail: naslimov2000stom@mail.ru

NASLIMOV Alexander Andreyevich – 4th-year student, Dental Faculty, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Healthcare of the RF. Address: Krasnoyarsk, ul. Partizana Zheleznyaka, 1. Phone: +7-953-595-23-74, e-mail: naslimov2000stom@mail.ru

Никитина Л. А., Пшенникова Г.М.

ОЦЕНКА ИНФОРМИРОВАННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОБ ЭПИЛЕПСИИ

Аннотация. Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, встречающимся на разных этапах жизни у мужчин и женщин. ВОЗ, Международная лига борьбы против эпилепсии (ILAE) и Международное бюро по эпилепсии (IBE) провели глобальную кампанию по освещению проблемы эпилепсии для распространения более качественной информации и повышения осведомленности об этом заболевании. Авторами для анализа информированности населения об эпилепсии составлена анкета из 12 вопросов. Анкетирование проведено среди разных групп населения, учащихся, работающих вне медицинской сферы. Выявлено, что большая половина опрошенных (86,54 %) знает о существовании такого диагноза, но 1,92 % респондентов никогда не слышали об этом заболевании. 25 % из всех респондентов имеют больного эпилепсией в окружении. У 23,1 % опрошенных больные эпилепсией вызывают чувство тревоги и страха, и 34,6 % человек, прошедших анкетирование, возможно могут испытать тревогу и страх, увидев эпилептический приступ. Четверть респондентов смогли бы оказать правильную первую помощь при эпилептическом приступе и только треть опрошенных (32,7 %) знают о том, что в лечении применяются противосудорожные препараты. 25 % опрошенных считают, что эпилепсия не лечится, 36,5 % не знают о лечении этого заболевания. Столетиями формировалось неправильное представление об эпилепсии. Ходили разные мифы, начиная от того, что это заболевание называли болезнью гениев, заканчивая тем, что вешали на эпилептиков ярлык потенциальных преступников. Несмотря на то, что мы живем в XXI веке некоторые предубеждения об эпилепсии остаются и по сей день, что говорит о недостаточной осведомленности общества о заболевании и необходимости популяризации знаний об этой болезни через средства массовой информации и социальные сети.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический приступ, миф, информированность, неврологическое заболевание, стигматизация, противосудорожные препараты, первая помощь, распространенность, освещение проблемы.

Nikitina L. A., Pshennikova G.M.

ASSESSMENT OF POPULATION KNOWLEDGE ABOUT EPILEPSY

Abstract. Epilepsy is one of the most common neurological diseases that occurs at different stages of life in men and women. WHO, the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) conducted a global campaign to highlight the problem of epilepsy to disseminate better information and raise awareness of this disease. The authors compiled a questionnaire of 12 questions to analyze public awareness of epilepsy. The survey was conducted among various groups of the population, students, and those working outside the medical field. It was found that more than half of the respondents (86.54 %) know about the existence of such a diagnosis, but 1.92 % of respondents have never heard of this disease. 25 % of all respondents have a patient with epilepsy in their environment. For 23.1 % of respondents, patients with epilepsy cause a feeling of anxiety and fear, and 34.6 % of people who completed the survey may experience anxiety and fear when they see an epileptic seizure. A quarter of respondents would be able to provide proper first aid during an epileptic seizure, and only a third of respondents (32.7 %) know that antiepileptic drugs are used in treatment. 25 % of respondents believe that epilepsy is not curable, 36.5 % do not know about the treatment of this disease. For centuries, an incorrect idea of epilepsy has been formed. Various myths have circulated, ranging from the fact that this disease was called a disease of geniuses, to the fact that epileptics were labeled as potential criminals. Despite the fact that we live in the 21st century, some prejudices about epilepsy remain to this day, which indicates insufficient public awareness of the disease and the need to popularize knowledge about this disease through the media and social networks.

Keywords: epilepsy, epileptic seizure, myth, awareness, neurological disease, stigmatization, antiepileptic drugs, first aid, prevalence, highlighting the problem.

Введение

Эпилепсия (от древнегреческого ἐπιληπτός, означающее «схваченный, пойманный, застигнутый») является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний в мире. Заболевание может встречаться в любом возрасте, но чаще всего (более 60 случаев на 100 тыс. населения) у детей в возрасте младше 5 лет и у лиц пожилого возраста (старше 65 лет) [1]. Ежегодно это заболевание головного мозга во всем мире поражает около 50 млн взрослых и детей. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), до 70 % людей с эпилепсией могут жить без приступов при условии своевременной диагностики и лечения [2].

Возникновение эпилептических приступов связано с множеством причин. К ним относятся: перинатальные поражения ЦНС, врожденные аномалии, пороки развития головного мозга, некоторые генетические синдромы, опухоль мозга, перенесенные черепно-мозговые травмы, инсульт, нейроинфекции [3].

ВОЗ, Международная лига борьбы против эпилепсии (ILAE) и Международное бюро по эпилепсии (IBE) провели глобальную кампанию по освещению проблемы эпилепсии для распространения более качественной информации и повышения осведомленности об этом заболевании, а также активизации усилий государственного и частного секторов по повышению качества медицинской помощи больным эпилепсией и смягчению негативных последствий болезни. Эти усилия способствовали существенному повышению внимания к проблеме эпилепсии во многих странах, благодаря чему были реализованы проекты по сокращению пробела в лечении эпилепсии и снижению тяжести течения эпилепсии [2]. В 1997 г. ВОЗ, ILAE и IBE объявили кампанию «Эпилепсия — из тени», которая обращена к политическим деятелям, законодательным органам, органам здравоохранения, медицинским и немедицинским организациям всех стран. Цель кампании — вывести больных эпилепсией из «тени» социальной стигматизации, а само заболевание из «тени» на «свет» одного из приоритетных направлений в здравоохранении. Задачи кампании «Эпилепсия из тени»: повышение уровня знания и понимания эпилепсии в обществе, привлечение внимания органов здравоохранения к проблеме эпилепсии, её изучению и профилактике, обеспечению всех потребностей больных, включая образование, обучение и медицинское обслуживание [4].

Цель исследования — оценить осведомленность населения об эпилепсии.

Материалы и методы исследования

Составлен опросник на платформе Google Forms, включающий 12 вопросов об эпилепсии. Опрос проведен онлайн путем случайной выборки среди учащихся, также среди людей, работающих вне медицинской сферы.

В опросе приняли участие 52 человека в возрасте от 18 лет до 61 года (медиана возраста — 21, [Q25=20; Q75=22] год), доля женщин — 84,6 %, доля мужчин — 15,4 %. Собранные данные обработаны в программе Microsoft Excel.

Результаты

Большая половина опрошенных (86,54 %) знает о существовании такого диагноза, 7,69 % опрошенных имеют отдаленное представление об эпилепсии, 3,85 % опрошенных сами оказались больными эпилепсией, а 1,92 % респондентов не знают об этом заболевании. У 25 % респондентов есть больные эпилепсией в окружении (рис. 1).

Больные эпилепсией вызывают чувство тревоги и страха у 23,1 % опрошенных, 34,6 % возможно могут испытать тревогу и страх (рис. 2). 92,3 % респондентов считают, что люди с диагнозом «эпилепсия» могут учиться, работать в коллективе, 7,7 % затруднились ответить на этот вопрос. 30,8 % респондентов знают о причине возникновения заболевания.

На вопрос о лечении эпилепсии все респонденты ответили следующим образом: «специальными препаратами» — 32,7 %, «не знаю» — 36,5 %, «не лечится» — 25 %, «хирургически» — 3,8 %, «психотерапия» — 1,9 %. 7,7 % опрошенных считают, что их отношение изменится, если

у человека будет диагноз «эпилепсия», 13,5 % опрошенных затрудняются ответить на этот вопрос. 11,5 % опрошенных считают, что эпилепсия влияет на умственные способности.

Чуть меньше половины опрошенных (46,2 %) знает, как оказать первую помощь при эпилептическом приступе, другая половина (46,2 %) не знает, 3,8 % ответили «немного», и 3,8 % опрошенных просто вызвали бы скорую помощь. 51,9 % респондентов не смогли бы оказать первую помощь, 23,1 % затруднились ответить на этот вопрос, 25 % смогли бы оказать первую помощь при эпилептическом приступе (рис. 4). В целом информированность об эпилепсии была выше у респондентов старше 45 лет.

Обсуждение

Еще со времен появления первых упоминаний об эпилепсии ходят различные мифы об этом заболевании. Первые упоминания об эпилепсии датируются 2000 г. до н.э. [5]. В Древней Греции эту болезнь считали священной [6]. В Евангелие есть упоминание об эпилепсии [7]. Эпилепсией страдали Сократ, Платон, Юлий Цезарь, и потому заболевание некоторое время считали болезнью гениев [8]. Знаменитый психиатр и криминолог XIX века Чезаре Ломброзо утверждал, что «эпилепсия – это врожденная агрессия, которая порождает преступников». Это в большой степени отрицательно повлияло на отношение к эпилепсии в обществе [9].

Выдающиеся врачи XIX и XX веков внесли огромный вклад в изучение эпилепсии и ее лечение. Заболевание изучали на гистологическом уровне, проводили первые операции по лечению эпилепсии и открывали противоэпилептические препараты. Благодаря этим достижениям отношение к больным эпилепсией улучшилось. Но в современном обществе до сих пор существуют некие предубеждения о больных эпилепсией [10].

У 25 % респондентов из всех опрошенных есть больные эпилепсией в окружении. Этот показатель доказывает, что эпилепсия является одним из самых распространенных неврологических заболеваний в мире [3].

11,5 % опрошенных считают, что эпилепсия влияет на умственные способности. Эпилепсия действительно может влиять на психические и умственные способности, но это происходит только при определенных формах эпилепсии и при отсутствии лечения. Согласно исследованиям, снижение когнитивного потенциала выражено у пациентов с височной и лобной формами эпилепсии [11].

25 % респондентов смогли бы оказать правильную первую помощь при эпилептическом приступе. Первая помощь при эпилептическом приступе оказывается следующим образом: следует сохранять спокойствие, быть рядом на протяжении всего приступа, убрать предметы, об которые может удариться больной, зафиксировать время приступа, подложить под голову что-то мягкое, расстегнуть стягивающую одежду, повернуть больного набок. Нельзя класть ничего в рот, пытаться удерживать больного силой. Скорую медицинскую помощь стоит вызывать в том случае, если приступ длится дольше 5 минут, больной получил травму во время приступа или идет серия эпилептических приступов. В исследовании, проведенном в Кыргызстане в отношении вопросов первой помощи при возникновении эпилептического приступа, 51,7 % сумели бы оказать правильную первую медицинскую помощь [12].

По нашим данным, треть респондентов ответили, что эпилепсия лечится специальными препаратами, в то же время другая треть не осведомлена о способах лечения эпилепсии. По данным других исследований, большинство респондентов считают, что эпилепсия неизлечима [13]. С помощью современных противоэпилептических препаратов удастся добиться отсутствия проявлений эпилепсии в 70 % случаев, это доказывает, что эпилепсия – не приговор, а потенциально контролируемое заболевание. Однако существуют резистентные формы заболевания, не поддающиеся медикаментозному лечению, в таких случаях показано хирургическое лечение. К дополнительным методам лечения относятся кетогенная диета, которая снижает генерирование очагов эпилептической активности в головном мозге, и стимуляция блуждающего нерва, которая позволяет уменьшить интенсивность эпилептического приступа [3].

Заключение

Таким образом, некоторые предубеждения об эпилепсии остаются и по наше время, что говорит о недостаточной осведомленности общества о заболевании и необходимости популяризации знаний об этой болезни через средства массовой информации и социальные сети.

Литература

1. Блинов Д.В. Эпилептические синдромы: определение и классификация Международной Противопилептической Лиги 2022 года // Эпилепсия и пароксизмальные состояния – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 101 – 182. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (дата обращения 18.06.2024).
2. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей / Министерство здравоохранения РФ // Клинические рекомендации – 2022. – 277 с.
3. Касаткина Н.П. Выйти из тени: практики преодоления социальной эксклюзии больными эпилепсией / Н.П. Касаткина, Н.В. Шумкова, Н.Г. Токарева // Журнал исследований социальной политики – 2022 – Т. 20, № 2 – С. 295 – 312.
4. Magiorkinis E. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity / E. Magiorkinis, K. Sidiropoulou, A. Diamantis // Epilepsy & Behavior. – 2010. – Vol. 17. – № 1. – P. 103 – 108.
5. Ali R. Epilepsy: A Disruptive Force in History / R. Ali, I.D. Connolly, A.H. Feroze, A.J. Awad // World Neurosurgery. – 2016. – Vol. 90. – P. 685 – 690.
6. Библия онлайн. URL: <https://bible.by/verse/41/9/20/#:~:text=Как%20только%20дух%20увидел%20Иисуса%2C%20он%20свел%20мальчика%20судорогой%2C%20тот,кататься%20по%20земле%2C%20испуская%20пену.> (дата обращения: 08.05.2024).
7. Улитин А.Ю. Эпилепсия – болезнь гениев? / А.Ю. Улитин, А.В. Василенко, И.А. Соколов, М.А. Булаева, С.С. Колосов, С.А. Туранов, Г.А. Улитин, А.А. Виноградова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2023. – Т. 15, № 1. – С. 70 – 84.
8. Волков И. В. Мифы об эпилепсии / И.В. Волков, О.К. Волкова, Э. Граниери, П. Фацио // Вестник эпилептологии. – 2014. – № 1 – 2. – С. 68 – 72.
9. Данилова Е.В., Лавандовый день эпилепсии в Краснодаре / Е.В. Данилова, Н.Н. // Научный вестник здравоохранения в Кубани. – 2014. – № 5 (35). – С. 9 – 21.
10. Земляная А.А., Динамика когнитивного снижения у больных эпилепсии на протяжении болезни / А.А. Земляная, В.В. Калинин, Е.В. Железнова, Л.В. Соколова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Вып. 2, № 9. – С. 25 – 31.
11. Жусупова А.Т., Турузбекова Б.Д. Осведомленность об эпилепсии среди молодежи города Бишкек / А.Т. Жусупова, Б.Д. Турузбекова // Наука. Новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2016. – № 5. – С. 84 – 85.
12. Беляев О.В. Оценка осведомленности об эпилепсии среди студентов Волгоградского государственного медицинского университета и определение уровня стигматизации эпилепсии / О.В. Беляев, Е.А. Жаркина, Т.И. Коновалова // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 21 – 31.

References

1. Blinov D.V. Jepilepticheskie sindromy: opredelenie i klassifikacija Mezhdunarodnoj Protivopilepticheskoy Ligi 2022 goda // Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija – 2022. – T. 14, № 2. – S. 101 – 182. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (data obrashhenija 18.06.2024).
2. Jepilepsija i jepilepticheskij status u vzroslyh i detej / Ministerstvo zdravooxranenija RF // Klinicheskie rekomendacii – 2022. – 277 s.
3. Kasatkina N.P. Vyjti iz teni: praktiki preodolenija social'noj jekskljuzii bol'nymi jepilepsiej / N.P. Kasatkina, N.V. Shumkova, N.G. Tokareva // Zhurnal issledovanij social'noj politiki – 2022 – T. 20, № 2 – S. 295 – 312.
4. Magiorkinis E. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity / E. Magiorkinis, K. Sidiropoulou, A. Diamantis // Epilepsy & Behavior. – 2010. – Vol. 17. – № 1. – P. 103 – 108.

5. Ali R. Epilepsy: A Disruptive Force in History / R. Ali, I.D. Connolly, A.H. Feroze, A.J. Awad // World Neurosurgery. – 2016. – Vol. 90. – P. 685 – 690.
6. Biblija onlajn. URL: <https://bible.by/verse/41/9/20/#:~:text=Kak%20tol'ko%20duh%20uvidel%20Iisusa%2C%20on%20svel%20mal'chika%20sudorogoj%2C%20tot,katat'sja%20po%20zemle%2C%20ispuskaja%20penu.> (data obrashhenija: 08.05.2024).
7. Ulitin A.Ju. Jepilepsija – bolezni' geniev? / A.Ju. Ulitin, A.V. Vasilenko, I.A. Sokolov, M.A. Bulaeva, S.S. Kolosov, S.A. Turanov, G.A. Ulitin, A.A. Vinogradova // Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija. – 2023. – T. 15, № 1. – S. 70 – 84.
8. Volkov I. V. Mify ob jepilepsii / I.V. Volkov, O.K. Volkova, Je. Granieri, P. Facio // Vestnik jepileptologii. – 2014. – № 1 – 2. – S. 68 – 72.
9. Danilova E.V., Lavandovyy den' jepilepsii v Krasnodare / E.V. Danilova, N.N. // Nauchnyj vestnik zdavoohranenija v Kubani. – 2014. – № 5 (35). – S. 9 – 21.
10. Zemljanaja A.A., Dinamika kognitivnogo snizhenija u bol'nyh jepilepsii na protjazhenii bolezni / A.A. Zemljanaja, V.V. Kalinin, E.V. Zheleznova, L.V. Sokolova // Zhurnal nevrologii i psichiatirii im.S.S.Korsakova. – 2016. – Vyp. 2, № 9. – S. 25 – 31.
11. Zhusupova A.T., Turuzbekova B.D. Osvedomlennost' ob jepilepsii sredi molodezhi goroda Bishkek. / A.T. Zhusupova, B.D. Turuzbekova // Nauka. Noveye tehnologii i innovacii Kyrgyzstana. – 2016. – № 5. – S. 84 – 85.
12. Beljaev O.V. Ocenka osvedomlennosti ob jepilepsii sredi studentov Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta i opredelenie urovnja stigmatizacii jepilepsii / O.V. Beljaev, E.A. Zharkina, T.I. Konovalova // Russkij zhurnal detskoy nevrologii. – 2017. – T. 12, № 4. – S. 21 – 31.

Сведения об авторах

НИКИТИНА Людмила Алексеевна – студент 4 курса Педиатрического отделения, МИ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова» Якутск, Россия, e-mail lnikitinaoo@mail.ru город

NIKITINA Ludmila Alexeevna – 4th year student of the Pediatric Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “M. K. Ammosov North-Eastern Federal University”, Yakutsk, Russia, e-mail: lnikitinaoo@mail.ru город, тел. 8924 867-79-70

ПШЕННИКОВА Галина Максимовна – к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии и психиатрии МИ ФГАОУ ВО “Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова”, Якутск, Россия, тел. 89142751741, e-mail pshennikovagm@mail.ru

PSHENNIKOVA Galina Maksimovna – MD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «M.K. Ammosov North-Eastern Federal University», Yakutsk, Russia. Tel. +7-914-275-17-41, e-mail: pshennikovagm@mail.ru, Россия, Якутск

*Пальшина А.М., Гоголев В.А., Ноговицына С.В., Иванов К.И., Алексеева Е.А.,
Капитонова У.С., Нижегородова О.С., Федотов Д.А.*

НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ

Аннотация. Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) представляет собой редкое, но потенциально серьезное заболевание в плане развития у пациентов внезапной сердечной смерти (ВСС), сердечной недостаточности, риска тромбоэмболических осложнений. В последние годы осведомленность медицинских специалистов о некомпактном миокарде возросла и, несмотря на недавние диагностические достижения в понимании данной патологии, остается ряд нерешенных вопросов, таких как вариабельность клинической картины заболевания, начиная от бессимптомного течения до развития тяжелой сердечной недостаточности, тромбозов, жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца; повсеместная доступность визуализирующих методов диагностики (МРТ); расширенный молекулярно-генетический скрининг при семейных формах НМЛЖ, которые имеют огромное прогностическое значение у пациентов с данным заболеванием.

Представленный из клинической практики НМЛЖ у молодого пациента 25 лет демонстрирует особенности влияния данной патологии на функции миокарда сердца с развитием сочетанного фенотипа заболевания: эпизоды и эквиваленты синдрома Морганьи-Адамса-Стокса (МАС), аритмический синдром, синдром стенокардии напряжения, ХСН с низкой фракцией выброса (ХСН с НФВ). Результаты настоящего исследования позволят увеличить информированность медицинских специалистов, оказывающих первичную медико-санитарную помощь взрослому населению, о редком, наследственном заболевании, оптимизировать подходы к диагностике и стратегии лечения.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, эхокардиографические критерии, МРТ-критерии, генетическое тестирование.

*Palshina A.M., Gogolev V.A., Nogovitsyna S.V., Ivanov K.I., Alekseeva E.A.,
Kapitonova U.S., Nizhegorodova O.S., Fedotov D.A.*

LEFT VENTRICULAR NON-COMPACTION CARDIOMYOPATHY: AN ANALYSIS OF A CLINICAL CASE AND DIAGNOSTIC FEATURES

Abstract. left ventricular non-compaction cardiomyopathy (LVNC) is a rare, but potentially serious, condition that can lead to sudden cardiac death, heart failure, and thromboembolic complications. In recent years, there has been an increase in awareness among medical professionals about this condition. Despite recent advances in diagnostic techniques, there are still several unresolved issues related to LVNC, such as the variability in its clinical presentation, ranging from an asymptomatic course to severe heart failure and life-threatening arrhythmias. Additionally, there is a lack of widespread availability of certain imaging techniques, such as MRI, for diagnosis. Furthermore, there is limited information available on advanced molecular genetic testing for familial forms of LVNC, which is essential for accurate prognosis in patients with the condition.

The presentation of a clinical case of LVNC in a 25-year-old patient demonstrates the peculiar features of the impact of this pathology on myocardial function, leading to a combined phenotype of the disease. This includes episodes and equivalents of Morgagni-Adams-Stokes syndrome (MAS), arrhythmia syndrome, angina pectoris and chronic heart failure with reduced ejection fraction (CHF with REF). The aim of this study is to increase awareness among healthcare professionals providing primary care for the adult population about this rare hereditary condition and to optimize approaches to its diagnosis and treatment.

Keywords: left ventricular non-compaction cardiomyopathy, echocardiographic criteria, MRI-criteria, genetic testing.

Введение

Первое описание некомпактной кардиомиопатии было сделано в 1975 году в контексте врожденного порока сердца у детей. Позже эта особая форма начала привлекать все большее внимание, и в 1984 году Эндербердинг и Бендер поставили диагноз «некомпактный левый желудочек» взрослому человеку с помощью двухмерной трансторакальной эхокардиографии (ТТ ЭхоКГ), которая продемонстрировала «губчатый» миокард. Еще полвека данная патология не признавалась как самостоятельная форма, пока доктор Чин и его коллеги не сообщили о когорте больных от 11 месяцев до 22,5 лет, без врожденных сердечных аномалий, и предложили переименовать эту разновидность кардиомиопатии в «изолированный некомпактный миокард левого желудочка» [10,13].

В настоящее время некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) остается предметом дискуссии в широком кругу кардиологов. В классификации, предложенной Американской ассоциацией сердца, нозология определена как первичная генетическая кардиомиопатия, а в классификациях ВОЗ и Европейского общества кардиологов – как неклассифицированная кардиомиопатия, считая, что чрезмерная трабекуляция является морфологической особенностью, следовательно, не отдельным заболеванием [8, 11].

Определяющей аномалией является наличие выступающих эндокардиальных трабекул левого желудочка и глубоких межтрабекулярных карманов, сообщающихся с полостью левого желудочка и отделенных от эпикардиальных артерий [4]. Первоначально считалось, что это является следствием эмбриологической остановки нормального морфогенеза эндомиокарда, но современные исследования оспаривают эту теорию.

В норме сердечные трабекулы образуются в раннем эмбриогенезе, в этот период миокард представляет собой губчатую структуру с глубокими межтрабекулярными карманами. К 6 – 8-й неделе нормального развития происходит уплотнение (компактизация) губчатого слоя и начинает формироваться коронарный кровоток, в результате глубокие карманы уменьшаются до размеров капилляров. Заключительным этапом развития является формирование трехслойной спиральной системы волокон миокарда (продольных, косых и циркулярных). Гипотезу нарушения уплотнения эндомиокарда в период раннего эмбриогенеза подтверждает наличие некомпактного миокарда при некоторых врожденных пороках сердца. Интересной закономерностью является то, что верхушка сердца всегда вовлекается в патологический процесс, а именно на верхушке заканчивается процесс компактизации, также стоит отметить то, что слой некомпактного миокарда располагается всегда эндокардиально, что соответствует направлению компактизации «снаружи-вовнутрь» [2, 3]. Истинная причина и генетическая этиология, приводящая к нарушению компактизации миокарда, остаются неопределенными. Было идентифицировано большое число генов, контролирующих эмбриогенез сердца, однако их точная роль в этом процессе изучена недостаточно. Обсуждается роль генов, кодирующих саркомерные белки миокарда. Но эта гипотеза нуждается в клиническом подтверждении [2, 3, 9, 11].

С другой стороны, эмбриональную гипотезу опровергают приобретенные и потенциально обратимые формы некомпактного миокарда (при беременности, при интенсивных занятиях спортом). С такой точки зрения гипертрабекулярность можно рассматривать как доброкачественный, специфический механизм адаптации к чрезмерным нагрузкам. Эта гипотеза подтверждается обнаружениями некомпактного миокарда у взрослых, у которых в анамнезе жизни структурных аномалий миокарда не было выявлено [1, 3, 10]. Еще более загадочным является тот факт, что патология может исчезнуть после родов [10, 14].

Метод магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ сердца) позволяет лучше визуализировать и оценивать двухслойную структуру миокарда, особенно у пациентов, у которых верхушку сердца трудно визуализировать с помощью ТТ ЭхоКГ [3, 9, 12]. На сегодняшний день предложено два набора критериев некомпактного миокарда методом МРТ. Согласно критерию Jasquier, диагностически значимой массой некомпактного миокарда считается >20 % от общей

массы миокарда. Однако большей популярностью пользуется критерий Peterson, отношение некомпактного слоя миокарда к компактному, превышающее 2,3 в диастолу [2, 3, 10, 12, 13]. Но и здесь имеются ограничения, такие как невозможность выполнения исследования пациентам с имплантированными устройствами, металлическими протезами. В таких случаях целесообразно проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [5].

По причине отсутствия диагностического «золотого» стандарта некомпактный миокард трудно отличить от дилатационной и гипертрофической кардиомиопатий [10]. Вместе с тем специфичным для некомпактного миокарда являются сегментарность трабекулярной области и расположение трабекул на верхушке, боковой и нижней стенках левого желудочка [3, 10].

Существуют разногласия и в отношении нозологической самостоятельности некомпактного миокарда левого желудочка [2, 3]. Следует ли рассматривать этот фенотип как изолированную форму или как синдром? В целом клиническая картина некомпактного миокарда левого желудочка отличается значительной вариабельностью – от бессимптомного до жизнеугрожающих состояний [3, 10]. Больные подвержены риску лево- или правожелудочковой недостаточности, систолической или диастолической дисфункций или и того и другого [6, 17]. Симптомы сердечной недостаточности являются наиболее распространенными, о которых сообщают больные, они могут провоцироваться физическими упражнениями или могут проявляться и в состоянии покоя [7, 10, 16, 17]. Наблюдается возрастная зависимость среди больных. Так, у взрослых чаще встречаются желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT, фибрилляция предсердий, полная АВ-блокада [9, 17]. Поэтому суточное мониторирование ЭКГ рекомендуются таким больным в рамках регулярного обследования [9]. Другими опасными для жизни состояниями являются тромбоэмболический синдром и внезапная сердечная смерть (ВСС) [10, 17].

Некоторые аспекты терапии являются уникальными для некомпактного миокарда левого желудочка [15]. Вопросам о назначении антикоагулянтной терапии и об имплантации имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора рекомендуется уделить особое внимание. Хотя диагноз «некомпактный миокард левого желудочка» не является показанием к пероральной антикоагулянтной терапии, антикоагулянты рекомендуются при наличии фибрилляции предсердий или тромбов после оценки состояния больного по шкале CHADS₂/CHA₂DS₂-Vasc [2, 9, 10]. При наличии тромба или документированной фибрилляции предсердий антикоагулянтную терапию следует назначать независимо от баллов по шкале CHADS₂/CHA₂DS₂-Vasc [2]. Поскольку внезапная сердечная смерть может быть первым симптомом заболевания при кардиомиопатиях, оценку риска ВСС необходимо проводить даже у пациентов, бессимптомных на момент обнаружения некомпактного миокарда левого желудочка [2, 10, 14]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по терапии желудочковых нарушений ритма сердца и профилактике внезапной сердечной смерти, решение об имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов стоит принимать на основании тяжести диастолической дисфункции и наличия устойчивых желудочковых аритмий с использованием критериев для дилатационной кардиомиопатии [2, 10]. Больным с тяжелой степенью сердечной недостаточности и жизнеугрожающими нарушениями ритмами сердца рекомендована хирургическая тактика лечения. Имеющиеся публикации освещают имплантацию искусственного левого желудочка, трансплантацию сердца, имплантацию искусственного кардиостимулятора (ЭКС), частичную резекцию трабекулярного слоя миокарда и лечение клапанной патологии [2, 10, 14].

Представляем наше клиническое наблюдение НМЛЖ у пациента молодого возраста. У пациента получено информированное согласие на публикацию истории болезни.

Случай из клинической практики. Пациент В., 25 лет, саха, был госпитализирован в Республиканский кардиососудистый центр ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1-Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» (РКСЦ), отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца в октябре 2022 г. с жалобами на приступы неритмичного

ускоренного или замедленного сердцебиения, которые, как правило, сопровождаются чувством сжатия сердца, частыми головокружениями без падения и потери сознания.

Из анамнеза пациента: в 2015 – 2016 гг. служил в рядах Российской Армии, медицинскую комиссию прошел без замечаний. С 2018 г. служил на Сахалине по контракту. В 2021 г. во время физических упражнений на турнике упал, потерял сознание – впервые весной, затем летом лечился в медико-санитарной части военного госпиталя до окончания контракта. В 2021 г. после окончания контрактной службы приступил к работе шахтером в г. Нерюнгри, где его начали беспокоить приступы неритмичного ускоренного или замедленного сердцебиения, головокружение. В конце сентября обратился в районную больницу за медицинской помощью, было выявлено нарушение предсердно-желудочковой проводимости в виде АВ-блокады II степени. Было проведено телемедицинское консультирование (ТМК) с РКЦ, после которого принято решение обследовать пациента в условиях стационара. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощена: отец умер в возрасте 56 лет от внезапной остановки сердца. У сибса (брата) также наблюдаются боли в сердце, но он не обследован. У матери сахарный диабет 2 типа. Вредные привычки: курит 4 – 5 сигарет в день.

Аллергологический анамнез спокойный. Эпидемиологический анамнез: контакты с пациентами с инфекционными заболеваниями отрицает.

Объективный статус при госпитализации: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Рост 162 см, вес 53 кг, ИМТ 20,02 кг/см². SpO₂ 95 %. Пациент пропорционального телосложения, нормального питания. Кожные покровы чистые, обычной окраски, видимых отеков нет. ЧДД 21 в мин. При сравнительной перкуссии над обоими легкими ясный легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Бронхофония проводится равномерно. Область сердца и магистральных сосудов без изменений. Верхушечный толчок определяется в V межреберье по левой срединно-ключичной линии, локализованный, нормальной силы. Относительная и абсолютная границы сердца не расширены. Тоны сердца ритмичные, ослаблены. ЧСС 99 в мин. Пульс 99 в мин удовлетворительных качеств АД dex=sin 120/80 мм рт ст. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Живот симметричный участвует в акте дыхания, при поверхностной и глубокой пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены, при пальпации край печени безболезненный. Со слов пациента мочеиспускание и стул регулярные, безболезненные. Щитовидная железа не увеличена. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Результаты проведенных лабораторно-инструментальных исследований:

- На серии ЭКГ регистрируются синусовая аритмия/синусовая брадикардия, электрическая ось сердца нормальная, позиция вертикальная, нарушение процессов реполяризации миокарда.

- ХМ-ЭКГ: Ритм синусовый. Среднесуточная ЧСС 72 уд/мин. Минимальная ЧСС 43 уд/мин, максимальная ЧСС 144 уд/мин. Предсердная эктопическая активность представлена единичными, одиночными, ритмированными по типу три-квадригеминии экстрасистолами. Эпизоды паузы, максимально 2372 мс, обусловленные неполной АВ блокадой II степени, I типа.

- Заключение велоэргометрии: Исходное АД 90/70 мм рт ст. Максимальная ЧСС 105 в мин (54 % от максимально прогнозируемого). Данные из протокола: проба незавершенная (54 %) – во время разминки возникли жалобы на нехватку воздуха, потемнение в глазах, общую слабость. Объективно отмечаются одышка, бледность кожных покровов. Реакция АД, ЧСС достоверной оценке не подлежит. Исходно и во время нагрузки на ЭКГ синусовая аритмия с ЧСС 88 – 100 уд/мин. Нарушения проводимости не индуцированы. Восстановление АД, ЧСС на 3-й минуте.

- Чреспищеводная ЭхоКГ (ЧП ЭхоКГ): Незначительное пролабирование передней створки МК. Полости сердца не расширены. Толщина стенок сердца не изменена. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Нарушений локальной сократимости миокарда нет. Глобальная сократимость миокарда ЛЖ снижена, ФВ 39 %. Ударный объем сохранен.

- Протокол МРТ сердца: обращает внимание увеличение некомпактного, трабекулярного слоя ЛЖ в области верхушки и боковой стенки до 10 мм. При этом толщина плотного, компактного слоя составляет 4 мм. Отмечается затек контрастного препарата в расширенных межтрабекулярных пространствах ЛЖ. Вероятно, имеет место некомпактный миокард ЛЖ. Рекомендуется кардиогенетическое исследование.

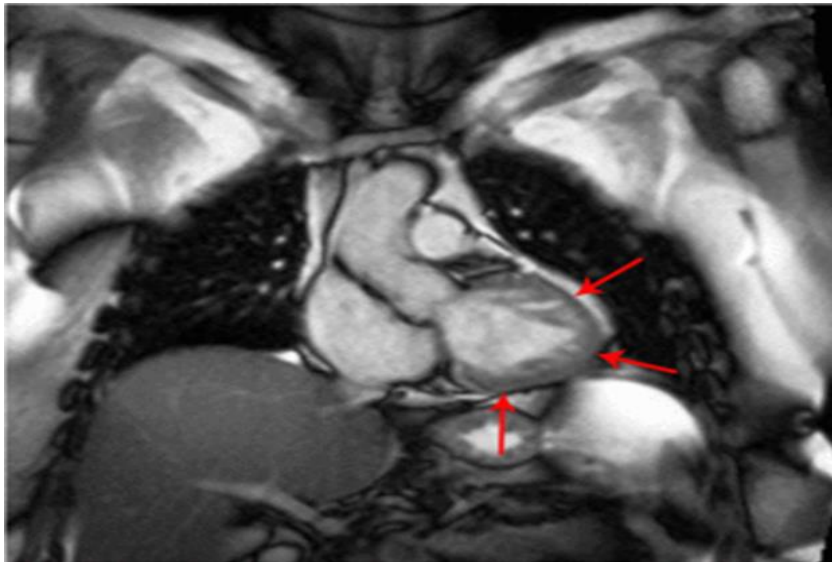


Рис. 1. МРТ сердца. Повышенная трабекулярность миокарда левого желудочка (указана стрелками)

С дифференциально-диагностической целью проведены:

- ЭЭГ: патологические изменения биоэлектрической активности головного мозга не были выявлены, очаговой, эпилептиформной активности не были зарегистрированы.
- ФГДС: Дуодено-гастральный рефлюкс. Эритематозная гастропатия.
- УЗИ ОБП: Уплотнение синусов обеих почек.

Консультация генетика: Предсердно-желудочковая блокада 2 степени. Неполная АВ-блокада 2 степени, Мобитц 2. Синдром МАС от 2021 г. Частые эквиваленты МАС. Синусовая аритмия. СРРЖ. Пропалс передней створки МК, минимальная. Осложнение: ХСН I. Рекомендовано полногеномное секвенирование через БФ «Геном жизни».

Выписка была направлена в ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ г. Санкт-Петербурга для определения дальнейшей тактики ведения и лечения пациента. Была рекомендована имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС).

19.10.2022 г. имплантирован ЭКС в эндокардиальном варианте Vitatron E60DR, электроды Vitatron ICM.

Выписан с улучшением состояния. Были даны рекомендации по модификации образа жизни.

Обсуждение

Мы представили клинический случай пациента 25 лет с клиническим диагнозом:

Основное заболевание: Некомпактный миокард левого желудочка. Транзиторная неполная АВ-блокада II степени, Мобитц 1. Суправентрикулярная аллоритмия по типу три- и квадригеминии. Имплантация ЭКС в эндокардиальном варианте Vitatron E60DR, электроды Vitatron ICM от 19.10.2022 г.

Фоновое заболевание: Пропалс передней створки МК 1 ст.

Осложнения: ХСН IА стадии по Стражеско-Василенко, с низкой фракцией выброса 39 %. III ФК NYHA. Эквиваленты и эпизоды синдрома МАС.

Сопутствующие заболевания: Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, ХБП С1. Дуодено-гастральный рефлюкс.

Анализ клинического течения заболевания подтверждает сходство клинических проявлений, характерных для некомпактного миокарда, которые провоцируются у пациента физическими нагрузками и манифестируются аритмическим синдромом с эпизодами МАС, стенокардией напряжения, сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. Прослеживается и возрастная зависимость, АВ-блокада, встречающаяся преимущественно у взрослых, проявившаяся синкопальным состоянием во время физического усилия. Также у пациента выявлена клапанная патология в виде пролапса митрального клапана (ПМК) 1 степени без митральной регургитации, обусловленная множественными генетическими нарушениями. В настоящее время доказана ведущая роль в патогенезе ПМК играет нарушение регуляции трансформирующего фактора роста бета (TGF- β). Таким образом, можно отметить смешанный фенотип НМЛЖ у данного пациента. Интересной находкой является отсутствие данных за некомпактный миокард ЛЖ по результатам ТТ Эхо-КГ. Данная гиподиагностика, возможно, объясняется индивидуальными особенностями больного, что затруднило визуализацию при проведении ТТ Эхо-КГ. Однако по результатам магнитно-резонансной томографии была выявлена классическая картина некомпактного миокарда с нарушением компактизации губчатого слоя в области верхушки и боковой стенки, что послужило основанием для постановки диагноза. Также подтверждением поставленного диагноза является улучшение состояния больного после имплантации ЭКС.

В то же время исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, пациенту не было проведено молекулярно-генетическое исследование, несмотря на консультацию врача-генетика, что создает значительные трудности для определения существования генетической основы некомпактного миокарда. Отсутствие данных о природе заболевания может затруднить точную идентификацию патогенеза и механизмов развития данного заболевания, в частности семейной формы. Анамнестически выяснена отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии: отец умер от внезапной остановки сердца, родного брата беспокоят боли в области сердца. Во-вторых, сам пациент и его брат проживают в отдаленной сельской местности, где должны получать наблюдение и лечение. По данным врача-кардиолога районной больницы, не состоят на диспансерном учете. Поскольку в литературных данных отмечается варьирование некомпактного миокарда внутри семьи, все родственники первого поколения должны пройти скрининговое обследование с проведением ЭКГ-исследования, ТТ ЭхоКГ, благодаря чему могут быть обнаружены больные среди бессимптомных родственников, не исключая факт позднего возникновения патологии. Поэтому таким пациентам рекомендуется динамическое наблюдение в специализированных центрах для того, чтобы обеспечить индивидуальное планирование лечения и оценку риска для остальных членов семьи. В нашем случае молекулярно-генетическое исследование не было проведено из-за ограниченности бюджета, обычно оно приоритетно проводится у детей, а не у взрослых.

Заключение

В данном исследовании были рассмотрены как подтвержденные факты, так и неопределённые, относящиеся к фенотипическим особенностям чрезмерной трабекуляции и ее связи с кардиомиопатиями, также были подмечены и недостатки в современном понимании клинической важности данной патологии. Кроме того, этиология и патогенез некомпактного миокарда также остаются недостаточно исследованными. Чрезмерная трабекуляция часто выявляется при наличии признаков патологии сердечной мышцы, но также может быть нормальным физиологическим адаптивным изменением и развиваться как обратимый процесс. Можно предположить, что некомпактный миокард является не отдельной формой, а общим фенотипом, присущим для различных генетических контекстов.

Использование современных методов визуализации и детальное генетическое исследование может улучшить точность диагностики данной патологии, а также разъяснить механизмы

развития этой патологии. Клиническая картина некомпактного миокарда гетерогенна: заболевание может протекать без симптомов или вызывать сердечную недостаточность, внезапную смерть и тромбозы. Специфической терапии не существует, и лечение зависит от клинических проявлений.

В связи с низкой частотой встречаемости некомпактного миокарда левого желудочка требуется создание базы данных для оценки эффективности диагностических критериев, точной оценки клинических результатов и определения стратегии лечения пациентов с данной патологией.

Литература

1. Комиссарова С., Севрук Т., Устинова И., Ковш Е. Некомпактный миокард левого желудочка: клинические проявления синдрома // Врач. 2015. № 3. С. 75 – 77.
URL: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-03-20> (дата обращения: 10.05.2024).
2. Поляк М.Е., Мершина Е.А., Заклязьминская Е.В. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития? // Российский кардиологический журнал. 2017. № 2. С. 106 – 113. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-106-113>
3. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В., Нижникова О.Г., Левданский О.Д., Даниленко Н.Г. Некомпактность левого желудочка: самостоятельная кардиомиопатия или сопутствующий анатомический синдром? // Кардиология. 2018. Том 58. № 11S. С. 33 – 45. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2558>
4. Almeida A.G., Pinto F.J. Non-compaction cardiomyopathy. Heart. 2013; 99 (20): 1535 – 1542. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302048>
5. Cashman T.J., Trivedi C.M. Chromatin Compaction in Noncompaction Cardiomyopathy. Circulation Research. 2023; 133 (1): 68 – 70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10128-3>
6. Chang Y., Wacker J., Ingles J., Macciocca I., King I.; Australian Genomics Cardiovascular Disorders Flagship; Semsarian C., McGaughan J., Weintraub R.G., Bagnall R.D. TBX20 loss-of-function variants in families with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Journal of Medical Genetics. 2024; 61 (2): 171 – 175. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg-2023-109455>
7. Demir E., Bayraktaroğlu S., Çinkooğlu A., Candemir A., Candemir Y.B., Öztürk R.O., Dadaş Ö.F., Orman M.N., Zoghi M., Akıllı A., Ceylan N., Gürgün C., Nalbantgil S. Characteristics and long-term survival of patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. ESC Heart Fail. 2022; 9 (6): 4219 – 4229. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14081>
8. D'Silva A., Jensen B. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy: how many needles in the haystack? Heart. 2021; 107 (16): 1344 – 1352. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316945>
9. Hänselmann A., Veltmann C., Bauersachs J., Berliner D. Dilated cardiomyopathies and non-compaction cardiomyopathy. Herz. 2020; 45 (3): 212 – 220. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04903-5>
10. Ikeda U., Minamisawa M., Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. Journal of Cardiology. 2015; 65 (2): 91 – 7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.10.005>
11. Lorca R., Rozado J., Martín M. Non compaction cardiomyopathy: Review of a controversial entity. Medicina Clinica. 2018; 150 (9): 354 – 360. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.09.026>
12. Pelliccia A., Solberg E.E., Papadakis M., Adami P.E., Biffi A., Caselli S., La Gerche A., Niebauer J., Pressler A., Schmied C.M., Serratos L., Halle M., Van Buuren F., Borjesson M., Carré F., Panhuyzen-Goedkoop N.M., Heidbuchel H., Olivetto I., Corrado D., Sinagra G., Sharma S. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2019; 40 (1): 19 – 33. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy730>
13. Petersen S.E., Jensen B., Aung N., Friedrich M.G., McMahon C.J., Mohiddin S.A., Pignatelli R.H., Ricci F., Anderson R.H., Bluemke D.A. Excessive Trabeculation of the Left Ventricle: JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Paper. JACC. Cardiovascular imaging. 2023; 16 (3): 408 – 425. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.12.026>

14. Shah, L., Tam, I., Nosib, S. Non-compaction cardiomyopathy, Becker muscular dystrophy, neuropathy and recurrent syncope. *BMJ Case Reports*. 2021; 14 (11). DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244745>
15. Srivastava S., Yavari M., Al-abcha A., Banga S., Abela G. Ventricular non-compaction review. *Heart Fail Reviews*. 2022; 27: 1063 – 1076. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10128-3>
16. Stämpfli S.F., Donati T.G., Hellermann J., Anwer S., Erhart L., Gruner C., Kaufmann B.A., Gencer B., Haager P.K., Müller H., Tanner F.C. Right ventricle and outcome in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 2020; 75 (1): 20 – 26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.09.003>
17. Zhang, J., Han, X., Lu, Q., Feng, Y., Ma, A., Wang, T. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy associated with the PRKAG2 mutation. *BMC Med Genomics*. 2022; 15 (214). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01361-2>

References

1. Komissarova S., Sevruck T., Ustinova I., Kovsh E. Nekompaktnyi miokard levogo zheludochka: klinicheskie proiavleniia sindroma. *Vrach*, 2015, No. 3, pp. 75–77. URL: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-03-20> (data obrashcheniia: 10.05.2024).
2. Poliak M.E., Merzhina E.A., Zakliaz'minskaia E.V. Nekompaktnyi miokard levogo zheludochka: simptom, sindrom ili variant razvitiia?. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2017, No. 2, pp. 106–113. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-106-113>
3. Vaikhanskaia T.G., Sivitskaia L.N., Kurushko T.V., Nizhnikova O.G., Levanskii O.D., Danilenko N.G. Nekompaktnost' levogo zheludochka: samostoiatel'naia kardiomiopatiia ili soputstvuiushchii anatomicheskii sindrom?. *Kardiologiia*, 2018, Vol. 58, No. 11S, pp. 33–45. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2558>
4. Almeida A.G., Pinto F.J. Non-compaction cardiomyopathy. *Heart*. 2013; 99 (20): 1535–1542. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302048>
5. Cashman T.J., Trivedi C.M. Chromatin Compaction in Noncompaction Cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2023; 133 (1): 68–70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10128-3>
6. Chang Y., Wacker J., Ingles J., Macciocca I., King I.; Australian Genomics Cardiovascular Disorders Flagship; Semsarian C., McLaughran J., Weintraub R.G., Bagnall R.D. TBX20 loss-of-function variants in families with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Journal of Medical Genetics*. 2024; 61 (2): 171–175. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg-2023-109455>
7. Demir E., Bayraktaroğlu S., Çinkooğlu A., Candemir A., Candemir Y.B., Öztürk R.O., Dadaş Ö.F., Orman M.N., Zoghi M., Akıllı A., Ceylan N., Gürgün C., Nalbantgil S. Characteristics and long-term survival of patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2022; 9 (6): 4219–4229. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14081>
8. D'Silva A., Jensen B. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy: how many needles in the haystack? *Heart*, 2021; 107 (16): 1344–1352. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316945>
9. Hänselmann A., Veltmann C., Bauersachs J., Berliner D. Dilated cardiomyopathies and non-compaction cardiomyopathy. *Herz*. 2020; 45 (3): 212–220. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04903-5>
10. Ikeda U., Minamisawa M., Koyama J. Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy in adults. *Journal of Cardiology*. 2015; 65 (2): 91–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.10.005>
11. Lorca R., Rozado J., Martín M. Non compaction cardiomyopathy: Review of a controversial entity. *Medicina Clinica*. 2018; 150 (9): 354–360. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.09.026>
12. Pelliccia A., Solberg E.E., Papadakis M., Adami P.E., Biffi A., Caselli S., La Gerche A., Niebauer J., Pressler A., Schmied C.M., Serratos L., Halle M., Van Buuren F., Borjesson M., Carré F., Panhuyzen-Goedkoop N.M., Heidbuchel H., Olivetto I., Corrado D., Sinagra G., Sharma S. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2019; 40 (1): 19–33. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy730>
13. Petersen S.E., Jensen B., Aung N., Friedrich M.G., McMahon C.J., Mohiddin S.A., Pignatelli R.H., Ricci F., Anderson R.H., Bluemke D.A. Excessive Trabeculation of the Left Ventricle: JACC: Cardiovascular Imaging

Expert Panel Paper. JACC. Cardiovascular imaging. 2023; 16 (3): 408–425. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.12.026>

14. Shah, L., Tam, I., Nosib, S. Non-compaction cardiomyopathy, Becker muscular dystrophy, neuropathy and recurrent syncope. BMJ Case Reports. 2021; 14 (11). DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244745>

15. Srivastava S., Yavari M., Al-abcha A., Banga S., Abela G. Ventricular non-compaction review. Heart Fail Reviews. 2022; 27: 1063–1076. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10128-3>

16. Stämpfli S.F., Donati T.G., Hellermann J., Anwer S., Erhart L., Gruner C., Kaufmann B.A., Gencer B., Haager P.K., Müller H., Tanner F.C. Right ventricle and outcome in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Journal of Cardiology. 2020; 75 (1): 20–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.09.003>

17. Zhang, J., Han, X., Lu, Q., Feng, Y., Ma, A., Wang, T. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy associated with the PRKAG2 mutation. BMC Med Genomics. 2022; 15 (214). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01361-2>

Сведения об авторах

ПАЛЬШИНА Аида Михайловна – доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» СВФУ им. М.К. Аммосова, медицинский институт. Адрес: 677010. г. Якутск, ул. Лермонтова, 138/5, кв. 37. E-mail: aidapal18@gmail.com Конт. тел.: 89142265939

PALSHINA Aida Mikhailovna – Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677010 Yakutsk, ul. Lermontova, 138/5, kv. 37. E-mail: aidapal18@gmail.com. Phone: +79142265939.

ГОГОЛЕВ Владислав Афанасьевич – ассистент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология». СВФУ им. М.К. Аммосова, медицинский институт. Адрес: 677013. г. Якутск, ул. Кулаковского, 44/1, кв. 24. E-mail: vladgog27@yandex.ru Конт. тел.: 89244460140.

GOGOLEV Vladislav Afanasievich – assistant lecturer, Department of Hospital Therapy, Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677013. Yakutsk, ul. Kulakovskogo, 44/1, kv. 24 E-mail: vladgog27@yandex.ru. Phone: +79244660140.

НОГОВИЦЫНА Сардана Васильевна – ГАУ РС (Я) «РБ № 1- Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», Кардиососудистый центр, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений сердца и электрокардиостимуляции». Адрес: 677010. г. Якутск, ул. Лермонтова, 138/5, кв. 37. E-mail: sardana_nogovitsyna@mail.ru Конт. тел.: 89142981652.

NOGOVITSYNA Sardana Vasilyevna – Head of the Department of Surgical Treatment of Complex Heart Disorders and Electrostimulation, Cardiovascular Center, Sakha Republic Hospital No. 1 – M. E. Nikolaev National Center of Medicine. Address: 677010. Yakutsk, ul. Lermontova, 138/5, kv. 37. E-mail: sardana_nogovitsyna@mail.ru. Phone: +79142981652.

ИВАНОВ Кюндюл Иванович – ГАУ РС (Я) «РБ № 1- Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», Кардиососудистый центр, директор Кардиососудистого центра. Адрес: 677010. г. Якутск, ул. Ярославского, 3, кв. 34. E-mail: kivanoff111169@gmail.com Конт. тел.: 89142893013.

IVANOV Kundyul Ivanovich – Director, Cardiovascular Center, Sakha Republic Hospital No. 1 – M.E. Nikolaev National Center of Medicine. Address: 677010. Yakutsk, ul. Yaroslavskogo, 3, kv. 34. E-mail: kivanoff111169@gmail.com. Phone: +79142893013.

АЛЕКСЕЕВА Евгения Анатольевна – студент 602-1 ЛО СВФУ им. М.К. Аммосова, медицинский институт. Адрес: 677000. г. Якутск, ул. Курашова, 45, кв. 29. E-mail: evgewkaa74@gmail.com Конт. тел.: 89141010459.

ALEKSEEVA Evgenia Anatolyevna – student, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000. Yakutsk, ul. Kurashova, 45, kv. 29. E-mail: evgewkaa74@gmail.com. Phone: +79141010459.

КАПИТОНОВА Ууһэ Семеновна – студент 602-1 ЛО СВФУ им. М.К. Аммосова, медицинский институт. Адрес: 677000. г. Якутск, ул. Жорницкого, 30/1, кв. 160. E-mail: kapitonova.uuye@mail.ru Конт. тел.: 89141021682.

KAPITONOVA Uuye Semenovna – student, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000. Yakutsk, ul. Zhornitskogo, 30/1, kv. 160. E-mail: kapitonova.uuye@mail.ru. Phone: +79141021682.

НИЖЕГОРОДОВА Олеся Сергеевна – студент 602-1 ЛО СВФУ им. М.К. Аммосова, медицинский институт. Адрес: 677000. г. Якутск, ул. Каландаришвили, 7, кв. 47. E-mail: nzhva.ol@mail.ru. Конт. тел.: 89142678486.

NIZHEGORODOVA Olesya Sergeevna – student, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000 Yakutsk, ul. Kalandarishvili, 7, kv. 47. E-mail: nzhva.ol@mail.ru. Phone: +79142678486.

ФЕДОТОВ Денис Артурович – студент 602-2 ЛО СВФУ им. М.К. Аммосова, медицинский институт. Адрес: 677000. г. Якутск, ул. Губина 5/1, кв. 37. E-mail: desdfseb@gmail.com. Конт. тел.: 89141086011.

FEDOTOV Denis Arturovich – student, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000. Yakutsk, ul. Gubina, 5/1, kv. 37. E-mail: desdfseb@gmail.com. Phone: +79141086011.

Семенов С.И., Писарева М.М., Фадеев А.В., Комиссаров А.Б.

СУБГЕНОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСА ГЕПАТИТА D В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Аннотация. Вирусный гепатит D является одним из самых тяжелых форм среди вирусных гепатитов с риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы и трудно поддается лечению. Генотип 1 вируса D распространен повсеместно, другие генотипы распространены неоднородно по континентам. На территории России эндемичными по гепатиту D регионами являются Республики Тыва и Якутия. По нашим исследованиям, в Якутии встречаются генотип 1 и 2 вируса D. Цель исследований: определение репликативной активности вируса и их генотипического и субгенотипического разнообразия. Методы и материалы: секвенирование проводили методом Сэнгера на участке в 500 п.н. 3'-конца гена LHDAG. Методом ПЦР тестировано на вирусы гепатита D 499 человек. Результаты: заболеваемость вирусными гепатитами В снижается. В 2023 г. показатель острых вирусных гепатитов составил 0,40 на 100 тыс. населения (РФ – 0,34), хронических вирусных гепатитов В – 17,3 на 100 тыс. населения (РФ – 8,5). При определении вирусной нагрузки у 64 % больных была одновременная репликация обоих вирусов (HBV+HDV+), лишь у 36 % была репликация вируса D. Генотипирование вируса гепатита D выявило 1 генотип у 46,5 % больных, 2 генотип – у 53,5 %. Филогенетический анализ показал, что среди изолятов, относящихся к генотипу 1, 2 изолята 2019 года и 3 изолята из базы данных GenBank группируются с изолятами, относящимися к кластеру 1c и 3 изолята 2019 года и изолят Yakut-8 из базы данных GenBank сформировали отдельную ветвь, расположенную между кластерами 1c и 1e. Все изоляты генотипа 2 относились к субгенотипу 2b. Заключение: в Якутии распространен вирус гепатита Дельта 1 и 2 генотипов и впервые выявлены определены субгенотип 1c и субгенотип 2b.

Ключевые слова: вирусный гепатит D, хронический вирусный гепатит D, гепатит В, HDV, anti-HDV, HDV RNA, вирусная нагрузка, генотипирование, секвенирование, генотип, субтип.

Semenov S.I., Pisareva M.M., Fadeev A.V., Komissarov A.B.

SUBGENOTYPIC DIVERSITY OF HEPATITIS D VIRUS IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Abstract. Viral hepatitis D is one of the most severe forms of viral hepatitis with the risk of developing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma and is difficult to treat. Genotype 1 of the D virus is widespread, with other genotypes distributed unevenly across continents. In Russia, the Republics of Tyva and Yakutia are endemic regions for hepatitis D. According to our research, genotypes 1 and 2 of the D virus are found in Yakutia. The aim of the study was to determine the replicative activity of the virus and their genotypic and subgenotypic diversity. Methods and materials: sequencing was performed using the Sanger method on a 500 bp section of the 3'-end of the LHDAG gene. 499 people were tested for hepatitis D viruses using the PCR method. Results: the incidence of viral hepatitis B is decreasing. In 2023, the rate of acute viral hepatitis was 0.40 per 100 thousand population (RF – 0.34), chronic viral hepatitis B – 17.3 per 100 thousand population (RF – 8.5). When determining the viral load, 64 % of patients had simultaneous replication of both viruses (HBV + HDV +), only 36 % had replication of the D virus. Genotyping of the hepatitis D virus revealed genotype 1 in 46.5 % of patients, genotype 2 – in 53.5 %. A phylogenetic analysis showed that among isolates belonging to genotype 1, 2 isolates of 2019 and 3 isolates from the GenBank database are grouped with isolates belonging to cluster 1c, and 3 isolates of 2019 and the Yakut-8 isolate from the GenBank database formed a separate branch located between clusters 1c and 1e. All isolates of genotype 2 belonged to subgenotype 2b. Conclusion: It is shown that hepatitis Delta virus of genotypes 1 and 2 are widespread in Yakutia, and subgenotype 1c and subgenotype 2b were identified for the first time.

Keywords: viral hepatitis D, chronic hepatitis D, hepatitis B, HDV, anti-HDV, HDV RNA, viral load, genotyping, sequencing, genotype, subtype.

Введение

Вирусный гепатит D (дельта) на современном этапе развития здравоохранения является одним из трудно поддающихся лечению гепатитом среди всех парентеральных вирусных гепатитов. При хроническом вирусном гепатите D проявляются наиболее тяжелые формы вирусного гепатита с наибольшим риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

Первоначальные исследования в мире показывали, что около 5 % хронических носителей вируса гепатита B (HBV) во всем мире также были инфицированы вирусом гепатита D (HDV) (15 – 20 миллион чел.), но недавние исследования свидетельствуют, что распространенность HDV в два-три раза выше, чем предыдущие оценки [2]. По сведениям некоторых авторов, 60 миллионов человек в мире инфицированы вирусом гепатита D [1].

По уровню распространённости HDV-инфекции среди пациентов с ХГВ регионы мира можно разделить на четыре зоны: зоны высокой эндемичности, где частота выявляемости анти-HDV составляет свыше 60 %; средней эндемичности – частота анти-HDV составляет 30 – 60 %; низкой эндемичности – частота анти-HDV колеблется от 10 до 30 % и зоны очень низкой эндемичности – частота анти-HDV не превышает 10 % [3]. Наиболее эндемичными регионами в мире считаются страны Средиземноморья, Ближний Восток, Северная Африка, Молдавия, Румыния и Россия (Республики Тыва и Якутия), страны бассейна реки Амазонка [4,5]

Также вирус гепатита дельта (HDV), в отличие от других вирусов гепатитов, имеет определенный ареал распространения по своим генотипам. Итак, 1 генотип вируса гепатита D распространен повсеместно и встречается в странах всех континентов планеты, тогда как все остальные генотипы связаны с различными географическими и этническими регионами. По сведениям отдельных авторов, 2 и 4 генотипы HDV встречаются в Восточной Азии, изоляты с генотипом 3 HDV встречаются исключительно в Южной Америке (странах, расположенных в бассейне реки Амазонка, в Бразилии, Перу и Венесуэле). Генотипы 5-8 HDV преобладают среди популяций Африканского континента [6].

С целью контроля распространения, выявления клинической, вирусологической характеристики HDV-инфекции и подходов к лечению в различных регионах мира в 2011 году был создан реестр Международной сети по гепатиту Дельта (HDIN) с центрами в Европе, Азии, Северной и Южной Америке. Ретроспективный анализ результатов клинических и вирусологических данных у 1576 пациентов с HDV-инфекцией, включенных в базу HDIN, показал, что большинство пациентов были мужчины, средний возраст больных составлял 36,7 лет (диапазон 1 – 79), а 9 % пациентов были моложе 20 лет. Большинство пациентов были с HBeAg-отрицательными (77 %) и РНК HDV – положительными (85 %). Цирроз печени был зарегистрирован в 48,7 % случаев, в том числе у 13 % пациентов с продолжающейся декомпенсацией печени. При этом гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) развилась у 30 пациентов (2,5 %), и у 44 (3,6 %) пациентов произведена трансплантация печени [7].

Республика Саха (Якутия) является регионом с высоким распространением вируса гепатита D. Ранее проведенные нами исследования показали, что в Якутии в группе HBsAg-положительных больных анти-HDV был обнаружен в 42,1 % случаев. Также нами в 2001 году засвидетельствовано наличие 1 и 2 генотипов вируса D в 53 % и в 47 % случаев соответственно [8, 9, 10, 11].

Цель настоящего исследования – установление клинических особенностей в зависимости от репликативной активности вирусов гепатитов B, D, определение генотипов и их субтипов вируса гепатита D, циркулирующего в настоящее время в Якутии, и секвенирование гена, кодирующего LHDAg.

Методы и материалы

Работа выполнена в научно-исследовательском центре (НИЦ) медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» совместно с отделом молекулярной биологии вирусов, лаборатории молекулярной вирусологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здраво-

охранения Российской Федерации. Использованы данные официальной регистрации вирусных гепатитов Роспотребнадзора по РС (Я) с 1999 по 2023 годы и Регистра вирусных гепатитов по РС (Я). Для выполнения поставленной цели материалом для исследований служили образцы сывороток крови, собранных при проведении научных экспедиционных работ в разных районах республики. Всего тестировано 499 человек, из них 32 – студенты СВФУ.

Забор крови в районах проводился в условиях процедурного кабинета с участием участкового врача, процедурной медицинской сестры. Для сбора материала для исследования использовались вакуумные системы забора венозной крови Vacutainer K3 EDTA, проведено взятие 5,0 – 7,0 мл. крови из локтевой вены с последующим центрифугированием и отделением сыворотки. Полученная сыворотка крови исследуемых в эппендорфах до 2,0 мл замораживалась и, не размораживая криоконтейнеры с холодоэлементами, доставлялась в лабораторию для анализа. У студентов забор материала для исследований проводился в клинике медицинского института СВФУ, куда территориально и по месту учебы прикреплены все студенты и учащиеся подразделений университета. Для выделения этиологического агента (вирусов гепатита) и количественного определения их вирусной нагрузки забор биологического материала проведен у больных, находящихся на стационарном лечении в следующих стационарах: в отделении для лечения больных вирусным гепатитом Якутской республиканской клинической больницы – 141 пациент; инфекционных отделениях Центральных районных больниц – 52 пациента. Положительные на молекулярно-биологические маркеры результаты получены в 146 исследуемых образцах. Количественный анализ ДНК HBV, РНК HDV (вирусная нагрузка) и генотипы определены в 101 образце, РНК HDV – в 58, РНК HCV – в 66. Для выявления РНК вируса гепатита D методом ПЦР в режиме реального времени использовали наборы ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва. Секвенирование и генотипирование проводили на продукте в 500 п.н. 3'-конца гена, кодирующего большой дельта-антиген LHDAg. Секвенирование проводили методом Сэнгера с использованием набора реагентов Applied Biosystems BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit на приборе 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Множественное выравнивание нуклеотидных и аминокислотных последовательностей, а также филогенетический анализ осуществляли с помощью программы MEGA7 с использованием алгоритма MUSCLE для выравниваний и метода максимального правдоподобия для филогенетического анализа. Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics версия 21. При статистической обработке результатов исследования рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение исследуемых показателей в группах. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми показателями применялись методы параметрического (Пирсона) и непараметрического (Спирмана) корреляционных анализов. Для оценки предполагаемого влияния на показатели клинических значений применялся вариант метода Манна-Уитни для порядковых переменных. Сравнение средних величин проводилось с помощью дисперсионного анализа, позволяющего сравнивать средние значения трех и более групп, обозначаемого ANOVA.

Результаты

В данной работе проведен анализ заболеваемости различными формами (острый, хронический, носительство) вирусного гепатита В, так как инфицирование вирусом гепатита D происходит только в присутствии вируса гепатита В и именно его поверхностного антигена (HBsAg).

Характеристика заболеваемости отдельными формами вирусного гепатита В по данным официальной регистрации Роспотребнадзора и Регистра вирусных гепатитов. В Республике Саха (Якутия) эпидемиологическая ситуация в отношении острого вирусного гепатита В на сегодня значительно улучшилась. Заболеваемость острым гепатитом В с 1999 года по 2023 год характеризовалась постепенным снижением показателей от 24,3 на 100 тыс. населения до 0,40 на 100 тыс. населения. В 2023 году в Республике Саха (Якутия) зарегистрировано 20 случаев острых вирусных гепатитов и из них всего 2 случая острого гепатита В. Показатель заболевае-

мости острым вирусным гепатитом В в РС (Я) выше уровня по РФ на 17,6 % (РФ – 0,34 на 100 тысяч населения).

В динамике показателей вирусоносительства гепатита В также отмечается значительно заметная тенденция резкого снижения инфицирования населения вирусом гепатита В. Это связано с проведением профилактической работы против гепатита В. Уровень показателей вирусоносительства в 1999 году был 322,1 на 100 тысяч населения, что значительно превышало среднестатистический уровень общероссийского показателя. Этот исключительно высокий уровень показателя превосходил среднероссийский показатель примерно в 3 раза. В 1999 году показатель уровня вирусоносительства по РФ составлял 88,0 на 100 тыс. населения. Как и в случае с хроническими формами вирусных гепатитов, в Республике Саха (Якутия) регистрируется высокий показатель носительства вируса гепатита В. За 2017 год выявлены 145 носителей возбудителя гепатита В, показатель 15,08 на 100 тысяч населения, что ниже уровня 2016 года на 10,8 %. По итогам 2017 года республиканский показатель носительства вируса гепатита В ниже показателя по ДФО на 34,3 %, в то же время выше среднефедерального показателя на 32,7 % (ДФО – 22,97, РФ – 15,08 на 100 тысяч населения). Снижение показателей вирусоносительства более чем в 19 раз за 17 лет (от 322,1 до 16,91 на 100 тыс. населения) свидетельствует о значительном прорывном действии профилактической работы и о высокой эффективности вакцинации против гепатита В, особенно с введением вакцинации против гепатита В в Национальный календарь профилактических прививок в 2002 году, где обявляется трехкратное прививание новорожденных против гепатита В по схеме 0 – 6 – 12 (первые 12 часов жизни – 6 мес. – 12 мес.).

Динамика и уровень заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В существенно отличается от острых форм. Снижение заболеваемости хроническим гепатитом В имел волнообразный характер. Максимальные показатели заболеваемости хроническим гепатитом В были на уровне 63,3 на 100 тыс. населения в 2003 году, минимальное снижение до 33,13 в 2007 году, затем происходит незначительное повышение до 51,72 на 100 тыс. население, которое стабильно сохраняется в течение 3 лет (2009 – 2011 гг.). В последние годы имеется тенденция умеренного постоянного повышения от 27,83 на 100 тыс. населения в 2013 году до 17,3 на 100 тыс. населения в 2023 году. В 2023 году зарегистрировано 173 случаев впервые установленного хронического гепатита В. В сравнении с уровнем заболеваемости по РФ республиканский показатель выше в 2,0 раза (по РФ – 8,5 на 100 тысяч населения). Основываясь на уровне и динамику заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В в республике, можно охарактеризовать общую эпидемиологическую обстановку как неблагоприятную, несмотря на заметное снижение заболеваемости. Неустойчивый волнообразный характер заболеваемости в последние годы свидетельствуют о сохранении эпидемиологической напряженности по отношению к вирусному гепатиту В.

В настоящее время отмечается серьезная ситуация в республике по отношению к вирусному гепатиту D. На январь 2020 года по данным Регистра вирусных гепатитов по Республике Саха (Якутия) из 7288 больных хроническим гепатитом В у 1098 (15 %) человек диагностирован хронический вирусный гепатит D. Цирроз печени у больных хроническим вирусным гепатитом с дельта агентом составил 72,2 %, а гепатоцеллюлярная карцинома – 58,3 % больных.

Широта распространения серологических и молекулярно-биологических маркеров гепатита D. Одним из аспектов HbsAg-позитивных вирусных гепатитов, которые вызывают ухудшение течения болезни и высокую степень хронизации, является присоединение HDV-инфекции. В группе больных доля a-HDV среди HBsAg позитивных составила 42,1 % (из 19 HBsAg позитивных у 8 a-HDV), а маркер репликативной активности, показывающий активную вирусную репликацию – a-HDV IgM, выявлен у 10,5 % исследуемых. Выявленные показатели наличия маркеров вируса гепатита D в структуре хронических вирусных гепатитов беспрецедентно высоки на территории Республики Саха (Якутия). Обычно HDV-инфекция регистрируется в 5 – 7 %

случаев на европейской части России. Особое беспокойство вызывает тот факт, что вирус гепатита D провоцирует очень тяжелые формы хронического гепатита, в короткий срок приводящие к циррозу печени. Необходимо отметить угрожающе высокую долю HDV-инфекции в структуре хронических вирусных гепатитов 42,1 %, что свидетельствует об очевидном увеличении интенсивности эпидемического процесса в последние годы вирусного гепатита В на территории Якутии. Среди условно-здоровых лиц HbsAg выявлен всего в 9,8 % случаев и не обнаружены лица, инфицированные вирусом гепатита D.

Клиническая и вирусологическая характеристика вирусного гепатита D. Согласно данным, среди всех парентеральных вирусных гепатитов наибольшая доля вирусного гепатита принадлежит вирусному гепатиту D. Более половина больных (51,36 %) вирусным гепатитом В заражены вирусом D, причем из-за подавления репликации ДНК HBV вирусом D при количественном анализе ДНК HBV обнаружена очень низкая вирусная нагрузка на фоне очень высокой виремии РНК HDV.

Нами проведены исследования, основной целью которых было установление клинических особенностей в зависимости от репликативной активности вирусов гепатита В и D. Обследовано 67 больных вирусным гепатитом D, у которых установлена репликативная активность вирусов методом ПЦР. Определена вирусная нагрузка (ВН) вирусов гепатита В и D. Все больные находились на стационарном лечении в инфекционном отделении для больных вирусным гепатитом ЯКГБ в 2018 году. Определен высокий для Российской Федерации удельный вес хронического гепатита D. Среди больных хроническим вирусным гепатитом В в стадии репликации (ДНК HBV+) в 68,36 % случаев выявлены РНК HDV (у 67 больных среди 98 больных ХВГ В). Имеющийся фактический материал свидетельствует о наличии различных вариантов течения HDV-инфекции, зависящих от репликативной активности каждого из вирусов. Монорепликативный и микст репликативный варианты хронического гепатита D распределились почти поровну с небольшим преобладанием микстрепликативного гепатита D – 55,22 % против 44,78 % монорепликативного варианта.

Исследуемые пациенты распределились на две группы: 1-ю группу составили 30 больных с моно HDV репликативным вариантом хронической HDV-инфекцией. Средний возраст больных $44,17 \pm 2,39$ лет. 2-ю группу составили 37 больных с микст репликативным вариантом хронического гепатита D, когда имеется высокая степень репликации одновременно ДНК HBV и РНК HDV. Средний возраст больных составил $44,02 \pm 1,87$ лет.

Из двух обнаруженных вариантов хронического гепатита D (в фазах микст, моно D репликации) микст В и D репликативный вариант отличается тяжелым течением с неблагоприятным исходом. В условиях динамического наблюдения над данной группой больных выявлено, что при репликативной активности HBV и высокой вирусной нагрузке HDV хронический гепатит характеризуется прогрессирующим течением, яркой клинической картиной, цитолитическим синдромом. Наиболее высокая активность инфекционного процесса с интенсивным клиническим проявлением болезни при микстрепликативном варианте. Показатели вирусной нагрузки обоих вирусов были чрезвычайно высоки. Виремия ДНК HBV была 3909870 ± 2334491 МЕ/мл, а виремия РНК HDV – 32626264 ± 6358614 МЕ/мл. Репликативная активность вируса гепатита D в 10 и более раз превышала репликативную активность вируса В ($Z = 5,83$; $p < 0,00001$). Большинство больных ХГД этой группы стойко или временно утратили трудоспособность.

Значительная высокая репликативная активность вируса D 32626264 ± 6358614 МЕ/мл при микстрепликативном варианте свидетельствует о подавлении репликативной активности вируса гепатита В, для которого наблюдалась более низкая вирусная нагрузка (не превышала 4 млн МЕ/мл, против 32 млн МЕ/мл вируса D).

Проведенные исследования в регионе установили повышенную интенсивность циркуляции HDV-инфекции. Гепатит D регистрируется у 40 % госпитализированных больных вирусным гепатитом В. Методы молекулярной диагностики позволяют выделить клинические варианты

HDV-инфекции в зависимости от репликативной активности вирусов. Проведенные исследования еще раз доказывают, что при одновременной репликации обоих вирусов HBV и HDV заболевание имеет прогрессирующее, волнообразное течение с выраженным цитолитическим синдромом и с формированием цирроза печени. Полученные результаты молекулярно-биологического тестирования вирусов подтвердили известное положение о том, что территория Якутии является эндемичным регионом по парентеральным вирусным гепатитам.

Как уже было упомянуто выше, частота обнаружения маркеров вируса гепатита D от 0 – 5 % считается низкой, от 6 – 20 % умеренной, от 21 – 59 % высокой и от более 60 % очень высокой. По результатам наших исследований Республику Саха (Якутия) можно отнести к регионам с высокой частотой обнаружения РНК HDV, так как удельный вес больных с вирусным гепатитом D составил 51,36 % среди всех вирусных гепатитов.

На данном этапе работы проведено исследование по выявлению вирусов гепатита B и D. Выявлены 75 пациентов, у которых обнаружены ДНК вируса B и РНК вируса D. По полученным данным составлены 2 группы больных. В первую группу больных вошли те больные, у которых шла одновременная репликация вирусов B и D. Их было большинство – 48 (64,0 %) пациентов. Во второй группе была обнаружена лишь РНК вируса D. В этой группе больных ДНК вируса гепатита B обнаружена не была. Они составили меньшинство, всего 27 (36 %) человек. Больные также относились к категории молодых, трудоспособных людей. Средний возраст заболевших – $46,24 \pm 12,91$ лет. Причем вирусная нагрузка вируса D значительно превышала вирусную нагрузку вируса гепатита B.

Обсуждение

Исходя из полученных данных можно констатировать существенное преобладание больных с вирусным гепатитом D во второй стадии болезни (в фазе умеренной репликативной активности вируса D и реактивации вируса гепатита B). Естественное течение хронического вирусного гепатита D характеризуется тремя стадиями клинического течения: первая – ранняя, активная стадия, когда вирус гепатита D подавляет репликативную активность вируса B (соответственно высокая вирусная нагрузка вируса D и снижение вирусной нагрузки вируса B); вторая стадия – умеренная репликативная активность вируса D и постепенная реактивация вируса гепатита B (в сыворотке крови обнаруживаются оба вируса в высокой репликативной активности); третья (поздняя) стадия характеризуется снижением репликативной активности обоих вирусов.

Во второй группе больных при отсутствии репликации вируса B (отсутствие вируса или ниже порога детекции) репликативная активность вируса гепатита D была высокой, вирусная нагрузка в среднем составила 28.258.560 МЕ/мл, самые низкие показатели составили 200 МЕ/мл, максимальные до 150 млн МЕ/мл.

В результате проведенного исследования установлено, что устойчивая высокая репликативная активность вируса гепатита D в якутской популяции является угрозой для здоровья населения республики и требует неотложных мер по профилактике и лечению.

Генотипирование вируса гепатита D в Республике Саха (Якутия). Исторически определение «генотип» основано на сравнении сходства пары охарактеризованных последовательностей. Для известных в настоящее время последовательностей генома вируса гепатита D дивергенция нуклеотидных последовательностей в различных изолятах в пределах одного генотипа составляет 14 – 15,7 %, а для различных генотипов – 19 – 38 %. Ранее было известно о существовании только трех генотипов вируса D и их географическое распределение. Первый генотип включает в себя европейские, североамериканские, африканские и некоторые азиатские изоляты. Генотип 2 HDV был обнаружен в Японии, Тайване и, как показали наши исследования, в Якутии. У больных вирусным гепатитом D из Тайваня и островов Окинавы были выделены субтип 2 b HDV. Генотип 3 HDV обнаруживается только в Южной Америке (Перу, Колумбия, Венесуэла).

В настоящее время выделяют 8 основных генотипов, которые также имеют свой ареал распространения. Генотип 1 вируса гепатита D распространен повсеместно в мире, в том числе в

России. Генотипы 2 и 4 встречаются преимущественно на Дальнем Востоке и Юго-Восточной Азии [4]. Несмотря на обязательное присутствие HBsAg ареал распространения вируса гепатита D может не повторять в точности распространение вируса В. По результатам генотипирования вируса D в 2018 и 2019 годах в республике выявлены генотипы 1 и 2 данного вируса. Среди 58 пациентов с хронической формой гепатита D генотип 1 был выявлен у 27 (46,5 %) пациентов и 2 генотип у 31 (53,5 %).

Проведена сравнительная характеристика хронического гепатита D, вызванного генотипами 1 и 2 вируса гепатита D. Хронический гепатит в стадии цирроза печени у больных с генотипом 1 HDV констатирован у 14 (51,8 %) больных. Среди пациентов с хроническим гепатитом D, обусловленным генотипом 2, цирротическая стадия диагностирована у 12 (38,7 %) больных. Таким образом, при заболевании, вызываемом генотипом 1 вируса гепатита D, достоверно чаще развивалась цирротическая стадия болезни (фиброз печени). Обобщение клинической картины в этих двух группах показало, что при заболевании, вызванном генотипом 2, почти в два раза чаще встречаются такие симптомы, как желтуха, внепеченочные знаки, геморрагии, спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода. С одинаковой частотой и выраженностью при дельта-гепатитах, вызванных вирусами генотипов 1 и 2, наблюдали диспепсический, астенический, болевой синдромы, гепатомегалию, умеренно выраженную артралгию.

Секвенирование вируса гепатита D в 2019 году. Для филогенетического анализа был проведен поиск в международной базе данных GenBank последовательностей BGD, изолированных на территории Республики Саха (Якутия) ранее. Среди 13 найденных изолятов, восемь относились к генотипу 2 и пять к генотипу 1. Нам удалось секвенировать фрагмент гена, кодирующего LHDAg, для девяти изолятов BGD 2019 году. Пять изолятов принадлежали к генотипу 1 и четыре к генотипу 2.

Филогенетический анализ полученных последовательностей показал, что среди изолятов, относящихся к генотипу 1, 2 изолята 2019 года и 3 изолята из базы данных GenBank группируются с изолятами, относящимися к кластеру 1c по классификации, предложенной Н. Karimzadeh с соавторами в 2019 году [6]. 3 изолята 2019 года и изолят Yakut-8 из базы данных GenBank сформировали отдельную ветвь, расположенную между кластерами 1c и 1e. Все изоляты генотипа 2 относились к субгенотипу 2b.

Заключение

Общую эпидемиологическую обстановку по заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В в Республике Саха (Якутия) можно признать как неблагоприятную, даже несмотря на заметное снижение заболеваемости. Неустойчивый волнообразный характер заболеваемости и повышение их в последние годы свидетельствуют о сохранении эпидемиологической напряженности по отношению к вирусному гепатиту В.

Тяжесть заболевания и степень циррогенности (72,2 %), онкогенности (58,3 % больных с подтвержденным диагнозом ГЦК) вирусного гепатита D подтверждают данные Регистра вирусных гепатитов по РС (Я).

Серьезной проблемой в Якутии является то, что вирусный гепатит D (дельта) в большинстве случаев выявлен у молодых людей. Особую тревогу вызывает также значительно высокая одновременная активность обоих вирусов (вируса В и вируса D). Репликативная активность вируса D в 10 и более раз превышала репликативную активность вируса В ($Z=5,83$; $p<0,00001$). Столь высокая активность вируса D свидетельствует об исключительно высокой интенсивности эпидемического процесса вирусных гепатитов В и D.

На территории Республики Саха (Якутия) широко распространена инфекция, вызываемая вирусом гепатита Дельта как 1, так и 2 генотипов. Заболевания, вызванные генотипами 1 и 2 HDV, одинаково часто протекают с выраженной степенью вирусной активности с признаками формирующего цирроза печени. Генотипа 1 HDV обладают значительным разнообразием внутри генотипа.

Впервые выявлены последовательности ВГД изолятов из Якутии, которые можно отнести к субгенотипу 1с.

В результате проведенного исследования установлено, что устойчивая высокая репликативная активность вируса гепатита D в якутской популяции является угрозой для здоровья населения республики и требует скорейшего принятия неотложных мер по профилактике и лечению.

Литература

1. Turon-Lagot V., Saviano A., Schuster C., Baumert T.F., Verrier E.R. Targeting the Host for New Therapeutic Perspectives in Hepatitis D / *J. Clin Med.* 2020 Jan 14; 9 (1).
2. Vlachogiannakos J., Papatheodoridis G.V. New epidemiology of hepatitis delta / *Liver Int.* 2020 Feb; 40 Suppl 1: 48 – 53.
3. Гепатит дельта: этиология, клиника, диагностика, терапия (лекция для практических врачей) / Т.В. Кожанова, Л.Ю. Ильченко, М.И. Михайлов // Архив внутренней медицины – 2014. – № 5 (19). – С. 21 – 28.
4. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 288 с.: ил. (Серия «Библиотека врача-специалиста»)
5. Scarponi C.F., Kroon E.G., Vieira D.S., Fernandes A.P., Gomes K.B., Mota B.E. Molecular epidemiology of Hepatitis delta virus infection in Minas Gerais state from Brazil, an area outside the hyperendemic region of the Amazon Basin. *Mem Inst Oswaldo/ Cruz.* 2019; 114: e190074. doi: 10.1590/0074-02760190074
6. Karimzadeh H., Usman Z., Frishman D., Roggendorf M. Genetic diversity of hepatitis D virus genotype-I in Europe allows classification into subtypes / *J. Viral Hepat.* 2019 Jul; 26 (7): 900 – 910.
7. Wranke A., Pinheiro Borzacov L.M., Parana R. et al., Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN) / *Liver Int.* 2018 May; 38 (5): 842 – 850. doi: 10.1111/liv.13604. Epub 2017 Oct 26.
8. Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. et al. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia / *Journal of General Virology.* 2001. T. 82. C. 2709/
9. Semjonov S.I., Savvin R.G., Nikitina S.G. et al. Parenteral viral hepatitis (B, C, D) in the Sakha Republic (Yakutia) / *Life Science Journal.* 2014. T. 11. № 8s. C. 454 – 458.
10. Krivoschapkin V.G., Semenov S.I., Maximova S.S. et al. Clinical and laboratory characteristics of hepatitis D in Republic of Sakha (Yakutia) / *Wiadomosci Lekarskie.* 2018. T. 71. № 1. C. 179 – 183.
11. Серологическая и молекулярно-биологическая верификация вирусных гепатитов В, С, D и E у различных групп населения РС (Я) / С.И. Семенов, К.М. Степанов, Ф.А. Платонов [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018 – № 4 (64) – С. 55 – 60.

References

1. Turon-Lagot V., Saviano A., Schuster C., Baumert T.F., Verrier E.R. Targeting the Host for New Therapeutic Perspectives in Hepatitis D. *J. Clin Med.* 2020 Jan 14; 9 (1).
2. Vlachogiannakos J., Papatheodoridis G.V. New epidemiology of hepatitis delta. *Liver Int.*, 2020 Feb; 40 Suppl 1: 48–53.
3. Gepatit del'ta: jetiologija, klinika, diagnostika, terapija (lekcija dlja prakticheskikh vrachej). T.V. Kozhanova, L.Ju. Il'chenko, M.I. Mihajlov. *Arhiv# vnutrennej mediciny*, 2014, No. 5 (19), pp. 21–28.
4. Abdurahmanov D.T. *Hronicheskij gepatit V i D*. M.: GJeOTAR-Media, 2010. 288 s.: il. (Serija «Biblioteka vracha-specialista»)
5. Scarponi C.F., Kroon E.G., Vieira D.S., Fernandes A.P., Gomes K.B., Mota B.E. Molecular epidemiology of Hepatitis delta virus infection in Minas Gerais state from Brazil, an area outside the hyperendemic region of the Amazon Basin. *Mem Inst Oswaldo/ Cruz.* 2019; 114: e190074. doi: 10.1590/0074-02760190074
6. Karimzadeh H., Usman Z., Frishman D., Roggendorf M. Genetic diversity of hepatitis D virus genotype-I in Europe allows classification into subtypes. *J. Viral Hepat.* 2019 Jul; 26 (7): 900–910.

7. Wranke A., Pinheiro Borzacov L.M., Parana R. et al., Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN). *Liver Int.*, 2018 May, 38 (5): 842–850. doi: 10.1111/liv.13604. Epub 2017 Oct 26.
8. Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. et al. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia / *Journal of General Virology*, 2001, Vol. 82, p. 2709.
9. Semjonov S.I., Savvin R.G., Nikitina S.G. et al. Parenteral viral hepatitis (B, C, D) in the Sakha Republic (Yakutia). *Life Science Journal*, 2014, Vol. 11, No. 8s, pp. 454–458.
10. Krivoschapkin V.G., Semenov S.I., Maximova S.S. et al. Clinical and laboratory characteristics of hepatitis D in Republic of Sakha (Yakutia). *Wiadomosci Lekarskie*, 2018, Vol. 71, No. 1, pp. 179–183.
11. Serologicheskaja i molekulyarno-biologicheskaja verifikacija virusnyh gepatitov V, S, D i E u razlichnyh grupp naselenija RS(Ja). S.I. Semenov, K.M. Stepanov, F.A. Platonov [i dr.]. *Jakutskij medicinskij zhurnal*, 2018, No. 4 (64), pp. 55–60.

Сведения об авторах

СЕМЕНОВ Сергей Иннокентьевич – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского центра медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». г. Якутск, пр. М. Николаева, 13/1, корп. Д, кв. 162. E-mail: insemenov@yandex.ru Телефон: 8 (914) 286-29-48.

SEMENOV Sergey Innokentievich – Dr. Sci (Medicine), leading researcher, Research Center, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University”. Yakutsk, Mikhail Nikolaev Avenue, 13/1, building D, apartment 162. E-mail: insemenov@yandex.ru Phone: +7 (914) 286-29-48.

ПИСАРЕВА Мария Михайловна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» МЗ РФ. г. Санкт-Петербург, ул. Ленина, дом 14, кв. 41. E-mail: maria.pisareva@influenza.spb.ru Телефон: 8(921) 752-09-26.

PISAREVA Maria Mikhailovna – Cand. Sci (Biology), leading researcher, A. A. Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation. St. Petersburg, Lenin Street, Building 14, Apartment 41. E-mail: maria.pisareva@influenza.spb.ru Phone: +7(921) 752-09-26.

ФАДЕЕВ Артем Викторович – ст. науч. сотр. ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» МЗ РФ. Новгородская область, г. Чудово, ул. Новгородская, до 1, кв. 21. E-mail: afadeew@gmail.com Телефон: 8 (952) 249-68-21.

FADEEV Artem Viktorovich – Senior Researcher, A. A. Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation. Novgorod Region, Chudovo, Novgorodskaya Street, building 1, apartment 21. E-mail: afadeew@gmail.com Phone: +7 (952) 249-68-21.

КОМИССАРОВ Андрей Борисович – зав. лабораторией молекулярной вирусологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» МЗ РФ. г. Санкт-Петербург, ул. Парашютная, 12-715. E-mail: a.b.komissarov@gmail.com Телефон: +7 (812) 499–15–00. *KOMISSAROV Andrey Borisovich* – head of the Laboratory of Molecular Virology, A. A. Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation. St. Petersburg, Parashyutnaya Street, 12-715. E-mail: a.b.komissarov@gmail.com Phone: +7 (812) 499–15–00.

Таппахов А.А., Хабарова Ю.И., Попова Т.Е.

ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КОГНИТИВНЫЕ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Аннотация. Стандартом лечения болезни Паркинсона (БП) остается использование препаратов леводопы и других дофаминергических агентов, которые направлены главным образом на снижение двигательного дефицита. В то же время установлено, что дофаминергическая терапия влияет и на другие немоторные симптомы болезни, в частности на когнитивные и аффективные нарушения. Однако, в отечественной литературе ограниченное число исследований, посвященных данной проблеме. **Цель исследования:** оценить динамику когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с БП на фоне фармакотерапии дофаминергическими препаратами. **Материал и методы исследования.** Исследованием охвачено 96 пациентов с БП (45,8 % – мужчины, 54,2 % – женщины), медиана возраста составила 68,0 [61,0; 74,0] лет, медиана стажа болезни – 5,0 [3,0; 8,0] лет. Оценку двигательных, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии проводили в период наихудшего состояния до приема противопаркинсонических препаратов (OFF-период), а также в период наилучшего состояния уже после приема препаратов (ON-период). **Результаты исследования.** У пациентов с клинически выраженной тревогой (HADS-A ≥ 11) дофаминергическая терапия снизила ее выраженность с 13,0 [11,0; 15,0] баллов до 10,0 [8,0; 12,5] баллов ($p < 0,001$), а у пациентов с клинически выраженной депрессией (HADS-D ≥ 11) – снизила с 13,0 [12,0; 14,0] баллов до 10,0 [8,75; 13,0] баллов ($p < 0,001$). Средний балл по шкале МоСА увеличился на фоне терапии с 19,64 $\pm$ 4,99 до 23,45 $\pm$ 4,97 ($p < 0,001$), а среднее время, затраченное на исследование, сократилось с 603,58 $\pm$ 166,11 сек до 507,86 $\pm$ 141,25 сек ($p < 0,001$). В особенности дофаминергическая терапия приводила к улучшению такие разделы шкалы МоСА, как отсроченное воспроизведение, абстрактное мышление и зрительно-пространственные функции. Выраженность динамики когнитивных и аффективных нарушений на фоне дофаминергической терапии не зависела от эквивалентной суточной дозы леводопы, а также от выраженности снижения двигательного дефицита и стадии болезни по модифицированной шкале Хен-Яра. **Заключение.** У пациентов с БП на фоне дофаминергической терапии возможно улучшение когнитивных функций, в особенности отсроченного воспроизведения, абстрактного мышления и зрительно-пространственных функций; а также снижение уровня тревоги и депрессии при их наличии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, препараты леводопы, дофаминергическая терапия, противопаркинсонические препараты, когнитивные нарушения, тревога, депрессия, зрительно-пространственные нарушения, деменция, умеренные когнитивные нарушения.

Таппахов А. А., Хабарова Ю.И., Попова Т.Е.

THE EFFECT OF DOPAMINERGIC THERAPY ON COGNITIVE IMPAIRMENTS, ANXIETY, AND DEPRESSION IN PARKINSON'S DISEASE

Abstract. The standard treatment for Parkinson's disease (PD) still includes the use of levodopa and other dopaminergic agents, which are aimed primarily at reducing motor deficits. At the same time, it has been established that dopaminergic therapy also affects other non-motor symptoms of the disease, in particular cognitive and affective disorders. However, there are a limited number of studies devoted to this problem in the domestic literature. **The aim of the study** is to assess the dynamics of cognitive impairment, anxiety and depression in patients with PD during dopaminergic therapy. **Material and methods.** The study covered 96 people with PD (45.8 % of men, 54.2 % of women), the median age was 68.0 [61.0; 74.0] years, the median duration of the disease was 5.0 [3.0; 8.0] years. Motor and cognitive impairments, anxiety, and depression were assessed during the period of the worst condition before taking antiparkinsonian drugs (OFF period) and during the period of the best

condition after taking the drugs (ON period). **Results.** In patients with clinically pronounced anxiety (HADS-A ≥ 11), dopaminergic therapy reduced its severity from 13.0 [11.0; 15.0] points to 10.0 [8.0; 12.5] points ($p < 0.001$), and in patients with clinically pronounced depression (HADS-D ≥ 11), the therapy reduced it from 13.0 [12.0; 14.0] points to 10.0 [8.75; 13.0] points ($p < 0.001$). The mean score on the MoCA scale increased during therapy from 19.64 ± 4.99 to 23.45 ± 4.97 ($p < 0.001$), and the mean time spent on the study decreased from 603.58 ± 166.11 sec to 507.86 ± 141.25 sec ($p < 0.001$). In particular, dopaminergic therapy led to an improvement in such sections of the MoCA scale as delayed recall, abstraction and visual-spatial functions. The severity of the dynamics of cognitive and affective disorders during dopaminergic therapy did not depend on the equivalent daily dose of levodopa, as well as on the severity of the reduction in motor deficit and the stage of the disease according to the modified Hoehn-Yahr scale. **Conclusion.** In patients with PD, dopaminergic therapy may improve cognitive functions, especially delayed recall, abstraction, and visual-spatial functions; and reduce anxiety and depression, if it is present.

Keywords: Parkinson's disease, levodopa, dopaminergic therapy, antiparkinsonian drugs, cognitive impairment, anxiety, depression, visual-spatial impairment, dementia, mild cognitive impairment.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) является одним из распространенных нейродегенеративных заболеваний в мире и имеет тенденцию к дальнейшему росту заболеваемости [1]. Помимо двигательного дефицита, который проявляется замедленностью движений, мышечной ригидностью, тремором покоя, БП связана с развитием гетерогенного спектра немоторных симптомов, в т.ч. когнитивных и аффективных нарушений [2,3].

Когнитивные нарушения (КН) на протяжении всего заболевания развиваются у подавляющего большинства всех людей с БП, значительно снижают качество жизни как пациентов, так и ухаживающих за ними родственников, а также увеличивают стоимость лечения [4]. Спектр КН у пациентов с БП может варьировать от субъективного когнитивного снижения до тяжелой деменции [5]. Умеренные когнитивные нарушения (УКН) выявляются уже у 20,2-35 % пациентов с БП на момент постановки диагноза, а спустя 5 лет распространенность УКН возрастает до 43,3-50 % [6,7]. УКН является фактором риска последующего развития деменции. Так, на протяжении 5-летнего наблюдения у 39,1 % пациентов с БП+УКН развилась деменция, особенно высокий уровень конверсии (59,1 %) был у лиц, у которых УКН развились на протяжении первого года заболевания. В то же время, приблизительно в четверти случаев возможно обратное развитие УКН и возвращение когнитивных функций в возрастную норму [7].

Наблюдение на протяжении 15 лет за когортой, включающей 3726 пожилых людей, показало, что развитие БП увеличивает относительный риск деменции в 2,47 (95 % ДИ: 1,55-3,95) раза [8]. Различные исследования показывают, что деменция развивается у 17 % пациентов с БП через 5 лет заболевания, у 46 % пациентов – через 10 лет заболевания и у 83 % пациентов – через 20 лет заболевания [9–11].

Тревога и депрессия наряду с утомляемостью и нарушением сна являются ведущими факторами снижения качества жизни пациентов с БП [12]. По данным мета-анализа на основе 129 исследований, депрессия встречается у 38 % пациентов с БП и ассоциируется с молодым возрастом дебюта, низким уровнем образования, длительным стажем заболевания, выраженностью двигательных нарушений и когнитивными нарушениями [13]. На ранних стадиях болезни в отечественной когорте получена более высокая распространенность депрессии – 79 %, однако распространенность умеренной и выраженной депрессии составила 39 %, тяжелой депрессии – 7 %, что согласуется с международными исследованиями [14]. Что касается тревоги, то она, по данным мета-анализа, встречается у 31 % пациентов с БП и чаще проявляется генерализованным тревожным расстройством (14 %) и социальной фобией (13,8 %) [15].

Дофаминергическая терапия БП направлена главным образом на снижение двигательного дефицита и предполагает использование препаратов леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов, препаратов амантадина и ингибиторов моноаминоксидазы типа Б (МАО-Б) [16]. В то же

время установлено, что дофаминергическая терапия влияет и на другие немоторные симптомы болезни, в частности на когнитивные и аффективные нарушения [17]. Однако, в отечественной литературе ограниченное число исследований, посвященных данной проблеме.

Цель исследования: оценить динамику когнитивных нарушений, тревоги и депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне фармакотерапии дофаминергическими препаратами.

Материал и методы исследования. Проспективное клиническое исследование проводилось на базе неврологического отделения Центра нейродегенеративных заболеваний Клиники ЯНЦ КМП (г. Якутск). Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике ЯНЦ КМП (регистрационный № 51 от 17 декабря 2020 г.). Исследование не предполагало назначения лекарственных препаратов, проведение нейрохирургических операций и иных (в т. ч. экспериментальных) вмешательств, не включенных в клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим советом Минздрава России. Все участники включались в исследование после подписания добровольного информированного согласия.

Критериями включения в исследование явились: 1) клинически достоверный диагноз БП согласно критериям MDS (2013); 2) стадия БП по модифицированной шкале Хен-Яра $\leq 3,0$; 3) возраст 18 лет и старше; 4) регулярный прием противопаркинсонических препаратов; 5) отсутствие деменции. Критерии невключения: 1) пациенты с выраженными когнитивными нарушениями, нарушениями слуха или зрения, которые препятствуют качественному нейропсихологическому тестированию; 2) пациенты с психозами; 3) пациенты с декомпенсацией БП; 4) пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями или хроническими заболеваниями в стадии обострения; 5) прием антидепрессантов, анксиолитиков, антидементных препаратов в течение как минимум 6 мес до включения в исследование; 6) нежелание пациента участвовать в исследовании.

Согласно критериям включения исследованием охвачено 96 человек с диагнозом БП, в т. ч. 44 чел. (45,8 %) – мужчины, 52 (54,2 %) – женщины. Медиана возраста составила 68,0 [61,0; 74,0] лет, медиана стажа болезни – 5,0 [3,0; 8,0] лет. Преобладали пациенты со смешанной формой БП (65 чел., 67,7 %), акинетико-ригидная и дрожательная формы выявлены у 18 чел. (18,8 %) и 13 чел. (13,5 %) соответственно. Препараты леводопы принимали 64 (66,7 %) пациента, агонисты дофаминовых рецепторов – 45 (46,9 %) пациентов, амантадины – 31 (32,3 %) пациент. Комбинированную дофаминергическую терапию получали 39 (40,6 %) чел. Медиана эквивалентной суточной дозы леводопы (LEDD) составила 500,0 [300,0; 750,0] мг.

Оценка двигательных, когнитивных нарушений, тревоги и депрессии проводилась в период максимального ухудшения состояния пациента до приема противопаркинсонических препаратов (OFF-период) и повторно в период наилучшего состояния пациента после приема противопаркинсонических препаратов (ON-период). Доза противопаркинсонических препаратов подбиралась индивидуально с учетом эффективности и безопасности.

Для оценки двигательного дефицита применялась 3 часть Унифицированной рейтинговой шкалы БП (Unified Parkinson's disease rating scale – UPDRS). Когнитивные функции оценивались по общему баллу и по отдельным разделам Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). Сумма баллов, равная 26 и менее, свидетельствует о наличии умеренных когнитивных нарушений. В двух фазах исследования были использованы различные варианты шкалы. Для определения уровня тревоги и депрессии применялась Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), где часть HADS-A (anxiety) оценивает выраженность тревоги, часть HADS-D (depression) – выраженность депрессии. Сумма баллов по каждой части, равная 11 и выше, указывает на наличие клинически выраженной тревоги или депрессии.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 25.0. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального – в виде

медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Для сравнения двух групп количественных данных при нормальном распределении использования t-критерий для связанных выборок, при распределении, отличном от нормального – критерий Вилкоксона. Для корреляционного анализа использовался критерий Спирмена. Статистически значимыми принимались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. На фоне приема дофаминергической терапии двигательный дефицит у пациентов с БП снизился с 55,5 [41,25; 68,5] баллов до 30,0 [21,0; 41,75] баллов по 3 части шкалы UPDRS ($p < 0,001$) (рис. 1А).

Мы не получили статистически значимое влияние дофаминергических препаратов на уровень тревоги и депрессии. Однако, выборочное включение в анализ только пациентов с клинически выраженной тревогой и суммой баллов по шкале HADS-A ≥ 11 ($n = 29$) привело к снижению показателя с 13,0 [11,0; 15,0] баллов до 10,0 [8,0; 12,5] баллов ($p < 0,001$) (рис. 1Б). Аналогично включение только пациентов с клинически выраженной депрессией и суммой баллов шкалы HADS-D ≥ 11 ($n = 34$) сопровождалось статистически значимым снижением показателя депрессии с 13,0 [12,0; 14,0] баллов до 10,0 [8,75; 13,0] баллов ($p < 0,001$) (рис. 1В).

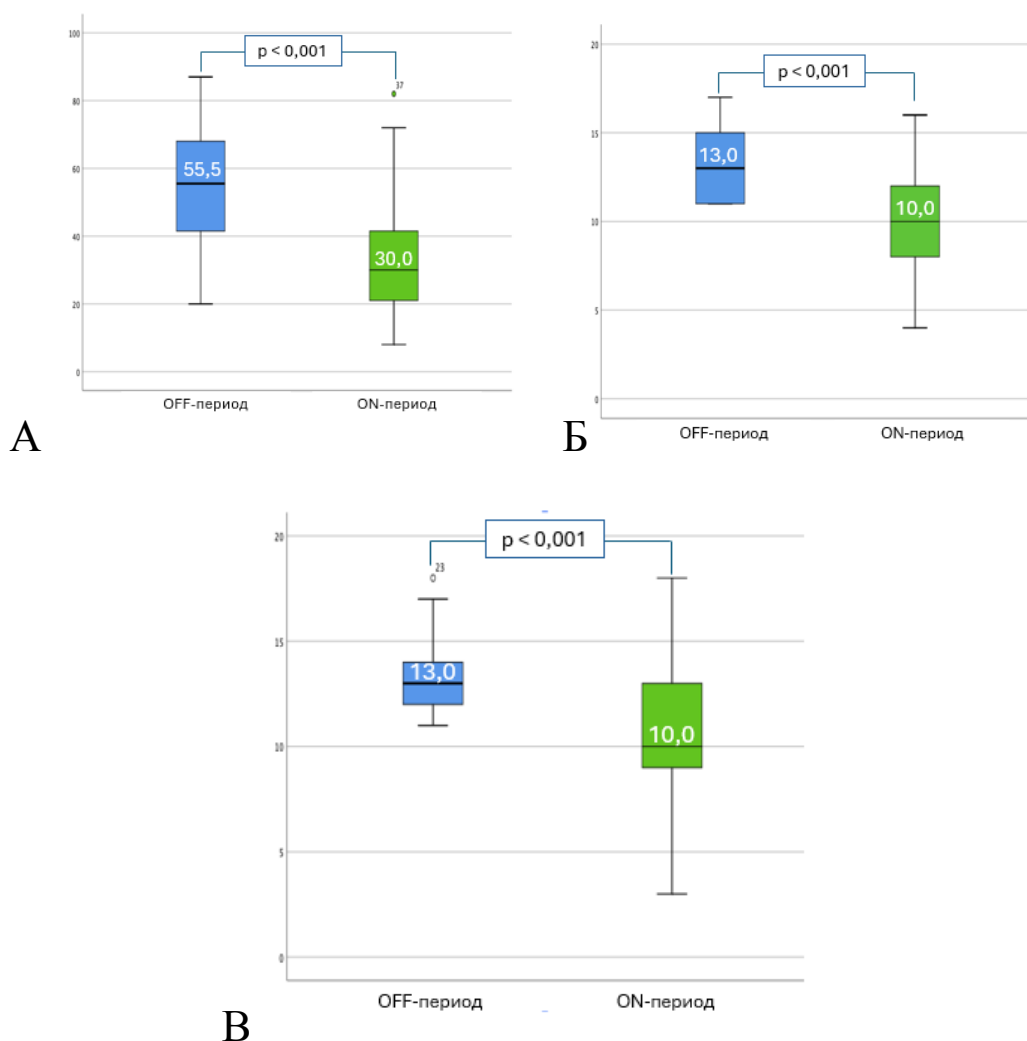


Рис. 1. Показатели двигательного дефицита, тревоги и депрессии в OFF- и ON-периодах.

А – динамика по 3 части шкалы UPDRS; Б – динамика по шкале HADS-A (тревога);

В – динамика по шкале HADS-D (депрессия).

Терапия дофаминергическими препаратами улучшала когнитивные функции. Так, средний суммарный балл по шкале МоСА увеличился с $19,64 \pm 4,99$ до $23,45 \pm 4,97$ ($p < 0,001$), а среднее время, затраченное на исследование, сократилось с $603,58 \pm 166,11$ сек до $507,86 \pm 141,25$ сек ($p < 0,001$). В целом, статистически значимое улучшение выявлено по всем разделам шкалы МоСА за исключением называния, с которым справились правильно практически все пациенты ($p = 0,132$). В особенности дофаминергическая терапия приводила к улучшению такие разделы шкалы МоСА, как отсроченное воспроизведение, абстрактное мышление и зрительно-пространственные функции (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние дофаминергической терапии на когнитивные функции у пациентов с болезнью Паркинсона

Параметр	OFF-период	ON-период	p-уровень
МоСА, баллы	$19,64 \pm 4,99$	$23,45 \pm 4,97$	$> 0,001$
Зрительно-пространственные функции, баллы	$2,72 \pm 1,59$	$3,55 \pm 1,35$	$> 0,001$
Называние, баллы	$2,86 \pm 0,49$	$2,92 \pm 0,4$	$0,132$
Внимание, баллы	$5,08 \pm 1,38$	$5,49 \pm 1,14$	$> 0,001$
Речь, баллы	$1,17 \pm 1,04$	$1,66 \pm 0,99$	$> 0,001$
Абстрактное мышление, баллы	$0,89 \pm 0,83$	$1,35 \pm 0,84$	$> 0,001$
Отсроченное воспроизведение, баллы	$1,52 \pm 1,38$	$2,79 \pm 1,52$	$> 0,001$
Ориентация, баллы	$5,56 \pm 1,19$	$5,75 \pm 0,81$	$0,002$
Время на исследование, сек	$603,58 \pm 166,11$	$507,86 \pm 141,25$	$> 0,001$

Выраженность динамики когнитивных и аффективных нарушений при БП на фоне дофаминергической терапии не зависела от эквивалентной суточной дозы леводопы, а также от выраженности снижения двигательного дефицита и стадии болезни по модифицированной шкале Хен-Яра (табл. 2).

Таблица 2. Корреляция динамики двигательных и когнитивных нарушений, тревоги и депрессии при болезни Паркинсона

Разности показателей	HADS-A	HADS-D	МоСА
3 часть UPDRS	-0,009	0,208	-0,07
LEDD	-0,092	0,084	-0,067
Шкала Хен-Яра	-0,084	-0,041	-0,05

Обсуждение. В ходе нашего исследования показано, что дофаминергическая терапия значительно улучшает когнитивные функции у пациентов с БП, прежде всего те функции, которые ассоциированы с подкорково-корковыми связями. Это согласуется с данными, что дофамин играет роль в поддержании рабочей памяти, зрительно-пространственных функциях и внимания [18]. Кроме того, у пациентов с тревогой и депрессией на фоне дофаминергической терапии отмечено статистически значимое улучшение показателей шкалы HADS.

Интересно, что эффект дофаминергической терапии на двигательные функции не коррелирует с ответом на когнитивные нарушения. Вероятно, это связано с тем, что пациенты с БП без когнитивных нарушений и пациенты с БП+УКН представляют собой две разные группы с особенностями распространения нейродегенеративного процесса. Установлено, что более выраженный дофаминергический дефицит выявляется в области хвостатых ядер у людей с БП+УКН по сравнению с пациентами без когнитивного дефицита, а при развитии деменции дефицит дофамина распространяется и на височную, лобную, теменную области [5].

Дефицит дофамина играет ключевую роль также в развитии депрессии. У пациентов с БП и депрессией выявляется снижение уровня дофамина в передней зоне покрывки, что приводит к нарушению мезолимбического пути; кроме того, уровень дофамина снижается в таламусе, что приводит к нарушению взаимодействия «таламус-миндалевидное тело» и расстройству реализации эмоций; а также снижается уровень дофамина в и хвостатом теле. Все это вызывает дизрегуляцию в системе вознаграждения, которая опосредована дофамином, и объясняет один из основных симптомов депрессии – ангедонию [19]. Что касается тревоги при БП, то у пациентов обнаруживается уменьшение связывания дофаминового транспортера в области хвостатых ядер, миндалинах, а также в скорлупе и голубом пятне слева [20]. Следовательно, тревога при БП ассоциирована не только с реакцией на болезнь, но и органическими изменениями.

Безусловно, в развитии когнитивного снижения, тревоги и депрессии играют роль и другие нейромедиаторные системы, такие как норадренергическая, холинергическая и серотонинергическая [19,21,22]. Однако роль дофамина в развитии этих расстройств предполагает, что дофаминергическая терапия способна уменьшать их выраженность.

Наши результаты согласуются с выводами Мосалева Е.И. и соавторов (2021), которые показали, что терапия L-DOPA улучшает когнитивный статус у пациентов с БП на «пике дозы» [23].

Наше исследование имеет два основных ограничения. Во-первых, мы не разделяли выборку по принимаемым противопаркинсоническим препаратам. Во-вторых, мы не включали пациентов с БП-деменцией и психозами, поскольку эти пациенты нуждаются в назначении антидементной и антипсихотической терапии, кроме того, наличие этих симптомов усложняет проведение нейропсихологического тестирования.

Заключение. Результаты нашего исследования показывают, что у пациентов с БП на фоне дофаминергической терапии возможно улучшение когнитивных функций, в особенности отсроченного воспроизведения, абстрактного мышления и зрительно-пространственных функций; а также снижение уровня тревоги и депрессии при их наличии.

Литература

1. Ben-Shlomo Y., Darweesh S., Llibre-Guerra J., et al. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet* (London, England). – 2024. – 403(10423). – P. 283-292. doi:10.1016/S0140-6736(23)01419-8
2. Armstrong M.J., Okun M.S. Time for a New Image of Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* – 2020. – 77(11). – P. 1345. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2412
3. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона : современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина.* – 2017. -1(102). С. – 45-51.
4. Chandler J.M., Nair R., Biglan K., et al. Characteristics of Parkinson's Disease in Patients with and without Cognitive Impairment. *J Parkinsons Dis.* – 2021. – 11(3). – P. 1381-1392. doi:10.3233/JPD-202190
5. Aarsland D., Batzu L., Halliday G.M., et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Prim.* – 2021. – 7(1). P. 1-21. doi:10.1038/s41572-021-00280-3
6. Broeders M., de Bie R.M.A., Velseboer D.C., et al. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* – 2013. – 81(4). – P. 346-352. doi:10.1212/WNL.0b013e31829c5c86
7. Pedersen K.F., Larsen J.P., Tysnes O.B., Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* – 2017. – 88(8). – P. 767-774. doi:10.1212/WNL.0000000000003634
8. Perez F., Helmer C., Foubert-Samier A., et al. Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: A 15-year population-based study. *Alzheimer's Dement.* – 2012. – 8(6). – P. 463-469. doi:10.1016/j.jalz.2011.09.230
9. Williams-Gray C.H., Evans J.R., Goris A., et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain.* – 2009. – 132(11). – P. 2958-2969. doi:10.1093/brain/awp245

10. Williams-Gray C.H., Mason S.L., Evans J.R., et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2013. – 84(11). – P. 1258-1264. doi:10.1136/jnnp-2013-305277
11. Hely M.A., Reid W.G.J., Adena M.A., et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. – 2008. – 23(6). – P. 837-844. doi:10.1002/mds.21956
12. Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушения на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал*. – 2015. – 1(20). – P. 20-27.
13. Cong S., Xiang C., Zhang S., et al. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neurosci Biobehav Rev*. – 2022. – 141. – P. 104749. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104749
14. Нодель М.Р., Махмудова Г.Ж., Нийноя И.Н.В., Романов Д.В. Особенности пациентов с депрессией на ранних стадиях болезни Паркинсона: поперечное наблюдательное исследование. *Cons Medicum*. – 2022. – 24(2). – P. 118-122. doi:10.26442/20751753.2022.2.201507
15. Broen M.P.G., Narayen N.E., Kuijf M.L., et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. – 2016 – 31(8) – P. 1125-1133. doi:10.1002/mds.26643
16. Pringsheim T., Day G.S., Smith D.B., et al. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease practice Guideline summary. *Neurology*. – 2021 – 97(20) – P. 942-957. doi:10.1212/WNL.0000000000012868
17. Degirmenci Y., Angelopoulou E., Georgakopoulou V.E., Bougea A. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: An Updated Overview Focusing on Emerging Pharmaceutical Treatment Approaches. *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – 59(10). doi:10.3390/medicina59101756
18. Ranganath A., Jacob S.N. Doping the Mind. *Neurosci*. – 2016.- 22(6). – P. 593-603. doi:10.1177/1073858415602850
19. Ahmad M.H., Rizvi M.A., Ali M., Mondal A.C. Neurobiology of depression in Parkinson's disease: Insights into epidemiology, molecular mechanisms and treatment strategies. *Ageing Res Rev*. – 2023. – 85. – P. 101840. doi:10.1016/j.arr.2022.101840
20. Carey G., Görmözöglü M., de Jong J.J.A., et al. Neuroimaging of Anxiety in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord*. – 2021. – 36(2). – P. 327-339. doi:10.1002/mds.28404
21. Klein J.C., Eggers C., Kalbe E., et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology*. – 2010. – 74(11). – P. 885-892. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d55f61
22. Левин О.С. “Репетиция оркестра”: нейромедиаторная “полифония” при болезни Паркинсона. Пожилой пациент. – 2017. – 1(7). – С. 3-8.
23. Мосалева Е.И., Жумжанов И.М., Алексеев П.В. и др. Когнитивные флуктуации на фоне терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2021. – (1). – P. 63-67. doi:10.20333/2500136-2020-6-63-67

References

1. Ben-Shlomo Y., Darweesh S., Llibre-Guerra J., et al. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*. – 2024. – 403(10423). – P. 283-292. doi:10.1016/S0140-6736(23)01419-8
2. Armstrong M.J., Okun M.S. Time for a New Image of Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. – 2020. – 77(11). – P. 1345. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2412
3. Levin O.S., Artem'ev D.V., Bril' E.V., Kulua T.K. Bolezn' Parkinsona : sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu. *Prakticheskaya medicina*. – 2017. – 1(102). – S. 45-51 (in Russ).
4. Chandler J.M., Nair R., Biglan K., et al. Characteristics of Parkinson's Disease in Patients with and without Cognitive Impairment. *J Parkinsons Dis*. – 2021. – 11(3). – P. 1381-1392. doi:10.3233/JPD-202190
5. Aarsland D., Batzu L., Halliday G.M., et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Prim*. – 2021. – 7(1). P. 1-21. doi:10.1038/s41572-021-00280-3
6. Broeders M., de Bie R.M.A., Velseboer D.C., et al. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. – 2013. – 81(4). – P. 346-352. doi:10.1212/WNL.0b013e31829c5c86

7. Pedersen K.F., Larsen J.P., Tysnes O.B., Alves G. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. – 2017. – 88(8). – P. 767-774. doi:10.1212/WNL.0000000000003634
8. Perez F., Helmer C., Foubert-Samier A., et al. Risk of dementia in an elderly population of Parkinson's disease patients: A 15-year population-based study. *Alzheimer's Dement.* – 2012. – 8(6). – P. 463-469. doi:10.1016/j.jalz.2011.09.230
9. Williams-Gray C.H., Evans J.R., Goris A., et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. – 2009. – 132(11). – P. 2958-2969. doi:10.1093/brain/awp245
10. Williams-Gray C.H., Mason S.L., Evans J.R., et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2013. – 84(11). – P. 1258-1264. doi:10.1136/jnnp-2013-305277
11. Hely M.A., Reid W.G.J., Adena M.A., et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* – 2008. – 23(6). – P. 837-844. doi:10.1002/mds.21956
12. Nodel' M.R. Vliyanie nervno-psihicheskikh narusheniya na kachestvo zhizni pacientov s boleznyu Parkinsona. *Nevrologicheskij zhurnal*. – 2015. – 1(20). – S. 20-27 (in Russ).
13. Cong S., Xiang C., Zhang S., et al. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neurosci Biobehav Rev.* – 2022. – 141. – P. 104749. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104749
14. Nodel' M.R., Mahmudova G.ZH., Nijnoya I.N.V., Romanov D.V. Osobennosti pacientov s depressiej na rannih stadiyah bolezni Parkinsona: poperechnoe nablyudatel'noe issledovanie. *Cons Medicum*. – 2022. – 24(2). – S. 118-122 (in Russ). doi:10.26442/20751753.2022.2.201507
15. Broen M.P.G., Narayan N.E., Kuijf M.L., et al. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* – 2016 – 31(8) – P. 1125-1133. doi:10.1002/mds.26643
16. Pringsheim T., Day G.S., Smith D.B., et al. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease practice Guideline summary. *Neurology*. – 2021 – 97(20) – P. 942-957. doi:10.1212/WNL.00000000000012868
17. Degirmenci Y., Angelopoulou E., Georgakopoulou V.E., Bougea A. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: An Updated Overview Focusing on Emerging Pharmaceutical Treatment Approaches. *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – 59(10). doi:10.3390/medicina59101756
18. Ranganath A., Jacob S.N. Doping the Mind. *Neurosci.* – 2016.- 22(6). – P. 593-603. doi:10.1177/1073858415602850
19. Ahmad M.H., Rizvi M.A., Ali M., Mondal A.C. Neurobiology of depression in Parkinson's disease: Insights into epidemiology, molecular mechanisms and treatment strategies. *Ageing Res Rev.* – 2023. – 85. – P. 101840. doi:10.1016/j.arr.2022.101840
20. Carey G., Görmezoğlu M., de Jong J.J.A., et al. Neuroimaging of Anxiety in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord.* – 2021. – 36(2). – P. 327-339. doi:10.1002/mds.28404
21. Klein J.C., Eggers C., Kalbe E., et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology*. – 2010. – 74(11). – P. 885-892. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d55f61
22. Levin O.S. "Repeticija orkestra": nejromediatornaya "polifoniya" pri bolezni Parkinsona. *Pozhiloy pacient*. – 2017. – 1(7). – S. 3-8.
23. Mosaleva E.I., ZHumzhanov I.M., Alekseenko P.V. i dr. Kognitivnye fluktuacii na fone terapii u pacientov s boleznyu Parkinsona. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. – 2021. – 1. – S. 63-67. doi:10.20333/2500136-2020-6-63-67

Сведения об авторах

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; старший научный сотрудник Центра нейродегенеративных заболеваний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677000, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: dralex89@mail.ru.

ТАПРАКHOV Aleksey Alekseevich – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University; Senior Researcher, Center for Neurodegenerative Diseases, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems. Address: 677000, Russian Federation, Yakutsk, ul. Belinskogo, 58; e-mail: dralex89@mail.ru.

ХАБАРОВА Юлия Ильинична – младший научный сотрудник, заведующий неврологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677018, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Кулаковского, 6; e-mail: september062007@mail.ru

KNABAROVA Yulia Ilyinichna – Junior Researcher, Head of the Neurology Department, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems. Address: 677018, Russian Federation, Yakutsk, ul. Kulakovskogo, 6; e-mail: september062007@mail.ru

ПОПОВА Татьяна Егоровна – доктор медицинских наук, врач-невролог, ООО «Медицинская клиника Лотос» Адрес: 677000, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: tata2504@yandex.ru

POPOVA Tatyana Egorovna – Dr. Sci. (Medicine), neurologist, LLC “Medical Clinic Lotus”. 677000, Russian Federation, Yakutsk, ul. Belinskogo, 58; e-mail: tata2504@yandex.ru

УДК 616.853-08:615.213:615.065:616.89-088.444.9

Усольцева А.А., Кривцова Е.Р., Дмитренко Д.В.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Аннотация. По данным различных исследований на сегодняшний день частота различных нежелательных реакций может достигать 50 %. Психиатрические и поведенческие реакции, в частности агрессия, являются наиболее распространенными, с ними сталкиваются до 20-30 % пациентов, использующих противоэpileптические препараты. Мы предлагаем клиническое наблюдение за пациентом со структурной эpileпсией, у которого на фоне стартового введения леветирацетама развились поведенческие нежелательные реакции (агрессия, раздражительность, импульсивность), в связи с чем было проведено нейропсихологическое и фармакогенетическое тестирование. По данным фармакогенетического исследования, выявлено носительство однонуклеотидных вариантов генов, предрасполагающих к изменениям в обмене дофамина и серотонина, что увеличивает риск агрессивного поведения, включая ауто- и внешнюю агрессию, в том числе на фоне приёма стартовой дозы леветирацетама. С учётом клинической картины и специализированного дообследования проведена коррекция терапии, включающая отмену леветирацетама, что позволило купировать нежелательные реакции. Данный клинический случай демонстрирует важность персонализированного фармакогенетического исследования у пациентов с эpileпсией, что позволяет проводить эффективную и безопасную терапию. Это позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: эpileпсия, противоэpileптические препараты, нежелательные реакции, психиатрические и поведенческие нежелательные реакции, безопасность, эффективность, фармакогенетика, агрессия

Usoltseva A.A., Krivcova E.R., Dmitrenko D.V.

PHARMACOGENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF BEHAVIORAL ADVERSE REACTIONS WHILE TAKING ANTIEPILEPTIC DRUGS: A CLINICAL CASE

Abstract. According to various studies, to date the frequency of various adverse reactions can reach 50 %. Psychiatric and behavioral reactions, in particular aggression, are the most common, occurring in up to 20-30 % of patients using antiepileptic drugs. We offer clinical observation of a patient with structural epilepsy, who developed behavioral adverse reactions (aggression, irritability, impulsivity) during the initial administration of Levetiracetam, and therefore neuropsychological and pharmacogenetic testing was carried out. According to a pharmacogenetic study, carriage of single-nucleotide variants of genes was identified that predispose to changes in the metabolism of dopamine and serotonin, which increases the risk of aggressive behavior, including auto- and external aggression, also while taking a starting dose of Levetiracetam. Taking into account the clinical picture and specialized additional examination, the therapy was adjusted, including the abolition of Levetiracetam, which made it possible to stop unwanted reactions. This clinical case demonstrates the importance of personalized pharmacogenetic research in patients with epilepsy, which ensures more effective and safe therapy. This can significantly improve the quality of life of patients.

Keywords: epilepsy, antiepileptic drugs, adverse reactions, psychiatric and behavioral adverse reactions, safety, effectiveness, pharmacogenetics, aggression

Введение

Более 45 миллионов пациентов с активной эпилепсией во всем мире нуждаются в постоянном лечении с использованием противоэпилептических препаратов (ПЭП) [1]. Часть пациентов получает в терапии более одного ПЭП, что ассоциировано с риском более частых нежелательных реакций (НР), как независимых от приёма каждого из препаратов, так и их совместного воздействия [2]. Одной из проблем неврологии, в частности эпилептологии, является развитие НР на фоне приёма ПЭП [1].

По данным исследований частота различных НР может достигать 50 %. Психиатрические и поведенческие реакции, в частности агрессия, являются наиболее распространенными, по данным источников на сегодняшний день с ними сталкиваются до 20-30 % пациентов, использующих ПЭП [2; 3]. Возникновение НР приводит к необходимости коррекции, а иногда и отмене эффективной терапии, что в дальнейшем увеличивает риск формирования фармакорезистентности (ФР), период подбора эффективной терапии, а также экономическую нагрузку, которая возрастает в связи с необходимостью коррекции НР, а также базовой терапии.

НР на фоне приёма ПЭП у людей с эпилепсией связывают с межиндивидуальной изменчивостью, которая частично определяется генетическими факторами. Однако генетическое тестирование для прогнозирования эффективности и безопасности ПЭП ограничено в повседневной клинической практике [4].

Данные факторы приводят к поиску на сегодняшний день различных биомаркеров (клинических, нейропсихологических, генетических), которые позволят предугадать риск развития НР еще до приема терапии, а также проводить профилактику и более раннюю коррекцию [5].

Нами представлен клинический случай раннего выявления НР на фоне приема нового ПЭП, леветирацетама, у пациента с эпилепсией, с помощью клинического и нейропсихологического анализа, а так же генетического исследования.

Клинический случай

Жалобы:

Пациент Б. 27 лет, обратился к неврологу-эпилептологу с жалобами на приступы, которые возникают преимущественно в состоянии бодрствования без предвестников или в виде ощущения шума и звона в одном, затем в обоих ушах, с затруднением восприятия и понимания речи окружающих людей, с последующим сужением уровня сознания и невозможностью контакта, последующей утратой сознания, падением, развитием тонико-клонического приступа, потемнением кожи лица в начале приступа, с задержкой или без задержки дыхания.

Анамнез:

При подробном расспросе выяснено, что в анамнезе с 1,5 лет дебют фокальных приступов с внезапной остановкой и прекращением речевой деятельности и отсутствием контакта с окружающими в течение нескольких секунд. Приступы протекали стереотипно. С 12 лет стал начал отмечать приступы в состоянии бодрствования с предвестниками в виде ощущения «свиста» в одном, затем в обоих ушах, и затруднением восприятия информации частотой до 1-2 раза в месяц. В терапии назначены препараты вальпроевой кислоты 600 мг/сут, однако приступы в дальнейшем учащались.

Магнитно-резонансная томография головного мозга:

По данным обзорной магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена асимметрия гиппокампов, признаки дегенеративных изменений в левом гиппокампе.

Электроэнцефалография:

По результатам электроэнцефалограммы (ЭЭГ) зарегистрировано три фокальных аутомоторных приступа с трансформацией в билатеральный тонико-клонический приступ. Зона начала приступов по ЭЭГ – левая височная область.

Диагноз:

Основной: Структурная фокальная эпилепсия с приступами с фокальным началом немотор-

ными приступами (сенсорными звуковыми, когнитивными, с замедленностью реакций), высокой частоты, редкими билатеральными тонико-клоническими приступами.

Фон: Мезиальный темпоральный склероз слева

Терапия:

За время заболевания пациент принимал лекарственные препараты: вальпроевая кислота: 400 мг в сутки. На фоне проводимой терапии приступы сохранялись. После добавления леветирацетама в стадии титрации на фоне приема суточной дозы 125 мг появилось психоэмоциональное возбуждение, склонность к пиромании (поджигал и выкидывал в окно газеты, бумаги, объясняя свое поведение скукой), агрессивное поведение (кидал в прохожих из окна лед, громко включал музыку, мотивируя тем, что люди и соседи его раздражают).

Дообследование:

Пациенту рекомендовано проведение нейropsychологического тестирования, генетическое исследование однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, предрасполагающих к развитию поведенческих реакций на фоне приёма леветирацетама.

По данным нейropsychологического тестирования по шкале: «Самочувствие, Активность, Настроение» зафиксировано снижение баллов по всем субшкалам; по «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» («HADS») полученный балл (17 баллов) свидетельствовал о наличии у пациента признаков депрессии.

Таблица 1 – Результаты фармакогенетического исследования

Ген	ОНВ	Результат	Интерпретация	Ссылки
<i>DRD2</i>	rs1800497	<i>C/C</i>	Нет ассоциации	-
<i>SLC6A2</i>	rs3785143	<i>C/C</i>	Нет ассоциации	-
<i>COMT</i>	rs4680	<i>G/G</i>	Носительство данного генотипа ассоциировано с риском развития агрессивного поведения у лиц мужского пола, принимающих леветирацетам.	6
<i>DBH</i>	rs1611115	<i>C/T</i>	Носительство данного генотипа ассоциировано с риском развития агрессивного поведения у пациентов, принимающих леветирацетам.	3
<i>HTR1A</i>	rs6295	<i>G/C</i>	Нет ассоциации	-
<i>HTR2A</i>	rs6311	<i>C/C</i>	Носительства генотипа, ассоциировано с поведением, связанным с гневом и агрессией	7, 8
<i>TPH1</i>	rs1799913	<i>C/C</i>	Нет ассоциации	-
<i>TPH1</i>	rs1800532	<i>C/C</i>	Нет ассоциации	-

По данным фармакогенетического исследования, выявлено носительство ОНВ генов, предрасполагающих к изменениям в обмене дофамина и серотонина, что увеличивает риск агрессивного поведения, включая ауто- и внешнюю агрессию, в том числе на фоне приёма стартовой дозы леветирацетама (табл. 1).

Терапия:

С учётом полученных результатов фармакогенетического профиля и нейropsychологического тестирования прием препарата не рекомендован, проведена коррекция терапии, назначен противоэпилептический препарат, относящийся к группе блокаторов натриевых каналов (Оскарбазепин). Продолжить приём препаратов группы вальпроевой кислоты: 250 мг утром + 150 мг вечером (400 мг в сутки).

После коррекции противоэпилептической терапии наблюдалась положительная динамика в виде снижения частоты эпилептических приступов, нормализации настроения и регресса поведенческих нарушений, что подтверждено результатами повторного нейропсихологического тестирования.

Обсуждение:

Агрессия является частой НР на фоне приема новых ПЭП, что снижает качество жизни, приводит к плохой приверженности терапии и трудностям в коммуникации с окружающими людьми [2; 9]. Механизмы возникновения поведенческих и психиатрических НР на сегодняшний день не до конца изучены, количество исследований и систематических обзоров по данной теме мало, следовательно, нет стандартизированных способов, связанных с профилактикой их возникновения [10].

Наиболее высокая частота встречаемости агрессии в исследованиях ассоциирована с приёмом следующих шести препаратов: перампанел, леветирацетам, лакосамид, ламотриджин, вальпроевая кислота и карбамазепин. Наибольшая частота была зарегистрирована у пациентов, принимающих перампанел. Снижение встречаемости НР в виде агрессии у пациентов пожилого возраста связывают с несколькими причинами: изменение нейротрансмиттерной регуляции, этиологией для эпилепсии в пожилом возрасте [2]. Kawada K. et al. (2022 г.) в своем исследовании по изучению агрессии на фоне приема новых противоэпилептических препаратов с использованием базы данных Японского отчета о побочных эффектах лекарств (JADER) показали, что наиболее часто НР в виде агрессии встречалась у пациентов принимающих в комбинации с леветирацетамом перампанел, а так же у пациентов более молодого возраста (менее 60 лет). Высокую частоту встречаемости НР на фоне приема леветирацетама и перампанела связывают с их совместным воздействием на глутаматные рецепторы типа α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA-рецепторы) [2]. Влияние на AMPA рецепторы является одним из вероятных механизмов в формировании агрессии на фоне приёма леветирацетама. Так, у бриварацетама, препарата со схожей фармакодинамикой, но без влияния на AMPA-рецепторы, частота поведенческих НР значительно ниже, однако количество имеющихся исследований на сегодняшний день не позволяет достоверно оценить профиль безопасности у пациентов, принимающих бриварацетам [11; 12]. Chen B. et al. (2017 г.) в своем исследовании по анализу встречаемости поведенческих и психиатрических НР на фоне приема различных ПЭП, включающее 4085 пациентов взрослого возраста, выявили, что наиболее часто данные НР встречались на фоне приёма леветирацетама по сравнению с совокупностью других ПЭП ($P < 0,001$, $OR = 6,87$), также достоверно ($P < 0,001$) ассоциировался с более высокой частотой непереносимости (17,7 %), частотой снижения дозы (9,4 %) и частотой полного прекращения приема (8,3 %) по сравнению с совокупностью других ПЭП. Зонисамид также значительно связан с более высоким уровнем поведенческих и психиатрических НР (7,9 %, $P < 0,001$). Частота раздражительности на фоне приёма леветирацетама была одинаковой на фоне приёма разных суточных доз препарата, что возможно обусловлено индивидуальными фармакогенетическими особенностями пациентов. Иные ПЭП: карбамазепин, клобазам, габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, фенитоин и вальпроевая кислота в исследовании были связаны со снижением показателей НР. Выявлены следующие дополнительные факторы развития НР: психиатрические заболевания в анамнезе, генерализованные тонико-клонические приступы, в частности билатеральные с отрицательным преиктальными и постиктальными поведенческими и психиатрическими симптомами, абсансы и труднокурабельная эпилепсия (использование двух и более ПЭП) [12]. Kumar S. et al. (2020 г.) в проспективном перекрестном обсервационном исследовании по обнаружению НР на фоне приёма ПЭП, включающее 1011 человек (взрослого и детского возраста), выявили, что наиболее частыми реакциями были психиатрические [13].

Siarava E. et al (2020 г.) в своем исследовании по выявлению дополнительных нефармакологических факторов, связанных с НР ПЭП, включающем 63 человека, выявили, что женский

пол, прием нескольких ПЭП (комбинация двух и более), наличие неадаптивного стиля защиты, более высокие показатели депрессии по тесту «Опросник по состоянию здоровья» («PHQ-9») ассоциированы с более частой встречаемостью НР. Авторы не исключают погрешности результатов в связи с малым объемом выборки [14]. Pinckaers F.M.E. et al. (2019 г.) в ретроспективном исследовании, включающем 84 пациента, принимающих леветирацетам, продемонстрировали, что поведенческие и психиатрические НР были ассоциированы с эпилептическим статусом, наличием психотических симптомов и психических заболеваний в анамнезе, отличными от психоза, сопутствующим применением фенитоина, тогда как одновременное использование ламотриджина имело защитный эффект [15].

Dhungel O. et al. (2023 г.) описали случай психоза у 16-летнего подростка мужского пола на фоне введения в терапию леветирацетама, данное состояние регрессировало через 2 дня после отмены препарата [16]. Подобный случай описан Kumar N. et al. (2014 г.), когда на фоне введения леветирацетама развился психоз, купированный в течение двух дней после отмены препарата [17].

В исследовании Campbell C. et al. (2022 г.) случай-контроль с использованием полногеномного исследования ассоциаций (GWAS) не обнаружено доказательств ассоциации редких генетических вариантов у людей с психотическими реакциями, связанными с приемом леветирацетама. Авторы не исключают погрешности результатов в связи с малым объемом выборки [18].

С другой стороны, в ряде исследований ранее была показана роль носительства ОНВ генов, ассоциированных с изменением нейротрансмиттерной регуляции дофамина обмена [3; 6].

Таким образом, для индивидуального подбора и оптимизации приёма ПЭП возможно использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), особенно в группах пациентов детского и пожилого возраста, во время беременности, принимающих политерапию с высоким риском межлекарственного взаимодействия [19]. Фармакокинетические взаимодействия и фармакогенетические особенности метаболизирующих ферментов могут влиять на изменение концентрации препарата в крови, поэтому в настоящее время, возможно, использование фармакогенетического тестирования. Однако их применение ограничено в рутинной клинической практике [20].

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует важность персонализированного фармакогенетического исследования у пациентов с эпилепсией, что позволяет проводить эффективную и безопасную терапию. Это позволяет значимо улучшить качество жизни пациентов.

Литература

1. Beghi, E., Giussani, G., Nichols, E. et al. (2016) Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol*, 18, pp. 357–375. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30454-X
2. Kawada, K., Ishida, T., Jobu, K., Ohta, T., Fukuda, H., Morisawa, S., Kawazoe, T., Tamura, N., Miyamura, M. (2022) Association of Aggression and Antiepileptic Drugs: Analysis Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *Biol Pharm Bull*, 45(6), pp. 720–723. doi: 10.1248/bpb.b21-00954
3. Усольцева, А.А., Дмитренко, Д.В., Зобова, С.Н., Бочанова, Е.Н., Шнайдер, Н.А. (2019) Генетические факторы риска развития поведенческих нежелательных побочных реакций у пациентов с эпилепсией, принимающих леветирацетам. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, Т.11, № 4, С.68–76. doi:10.14412/2074-2711-2019-4-68-76
4. Božina, N., Sporiš, I.Š., Božina, T., Klarica-Domjanović, I., Tvrđić, A., Sporiš, D. (2019) Pharmacogenetics and the treatment of epilepsy: what do we know? *Pharmacogenomics*, 20(15), pp. 1093–1101. doi: 10.2217/pgs-2019-0085

5. Yakovleva, K.D.; Dmitrenko, D.V.; Panina, I.S.; Usoltseva, A.A.; Gazenkampf, K.A.; Konovalenko, O.V.; Kantimirova, E.A.; Novitsky, M.A.; Nasyrova, R.F.; Shnyder, N.A. (2022) Expression Profile of miRs in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci*, 23, p. 951. doi: 10.3390/ijms23020951
6. Helmstaedter, C., Mihov, Y., Tolia, M.R., Thiele, H., Nuernberg, P., Schoch, S., Surges, R., Elger, C.E., Kunz, W.S., Hurlmann, R. (2013) Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia*, 54(1), pp. 36-44. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03603.x.
7. Giegling, I., Hartmann, A.M., Möller, H.J., Rujescu, D. (2006) Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *J Affect Disord*, 96 (1-2), pp. 75-81. doi: 10.1016/j.jad.2006.05.016.
8. Butovskaya, M.L., Butovskaya, P.R., Vasilyev, V.A., Sukhodolskaya, J.M., Fekhrudinova, D.I., Karelin, D.V., Fedenok, J.N., Mabulla, A.Z.P., Ryskov, A.P., Lazebny, O.E. (2018) Serotonergic gene polymorphisms (5-HTTLPR, 5HT1A, 5HT2A), and population differences in aggression: traditional (Hadza and Datoga) and industrial (Russians) populations compared. *J Physiol Anthropol*, 16, 37(1), pp.10. doi: 10.1186/s40101-018-0171-0.
9. Steinhoff, B.J., Klein, P., Klitgaard, H., Laloyaux, C., Moseley, B.D., Ricchetti-Masterson, K., Rosenow, F., Sirven, J.I., Smith, B., Stern, J.M., Toledo, M., Zipfel, P.A., Villanueva, V. (2021) Behavioral adverse events with Brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: a systematic review. *Epilepsy Behav*, 118, 107939. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107939
10. Hasegawa, N., Tohyama, J. (2021) Differences in levetiracetam and perampanel treatment-related irritability in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 116, 107644. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107644
11. Chen, B., Choi, H., Hirsch, L.J., Katz, A., Legge, A., Buchsbaum, R., Detyniecki, K. (2017) Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 76, pp. 24-31. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.039
12. Li, K.Y., Hsu, C.Y., Yang, Y.H. (2023) A review of cognitive and behavioral outcomes of Brivaracetam. *Kaohsiung J Med Sci*, 39(2), pp. 104-114. doi: 10.1002/kjm2.12648
13. Kumar, S., Sarangi, S.C., Tripathi, M., Gupta, Y.K. (2020) Evaluation of adverse drug reaction profile of antiepileptic drugs in persons with epilepsy: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav*, 105, 106947. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106947
14. Siarava, E., Hyphantis, T., Pelidou, S.H., Kyritsis, A.P., Markoula, S. (2020) Factors related to the adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 111, 107199. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107199
15. Pinckaers, F.M.E., Boon, M.E., Majoie, M.H.J.M. (2019) Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: A retrospective study. *Epilepsy Behav*, 100, 106344. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.039
16. Dhungel, O., Shrestha, A., Pathak, P., Sharma, P. (2023) Levetiracetam-Induced Acute Psychosis in an Adolescent. *Case Rep Psychiatry*, 15, 5575900. doi: 10.1155/2023/5575900
17. Kumar, N., Swaroop, H.S., Chakraborty, A., Chandran, S. (2014) Levetiracetam induced acute reversible psychosis in a patient with uncontrolled seizures. *Indian J Pharmacol*, 46(5), pp. 560-1. doi: 10.4103/0253-7613.140599
18. Campbell, C., McCormack, M., Patel, S., Stapleton, C., Bobbili, D., Krause, R., Depondt, C., Sills, G.J., Koeleman, B.P., Striano, P., Zara, F., Sander, J.W., Lerche, H., Kunz, W.S., Stefansson, K., Stefansson, H., Doherty, C.P., Heinzen, E.L., Scheffer, I.E., Goldstein, D.B., O'Brien, T., Cotter, D., Berkovic, S.F.; EpiPGX Consortium., Sisodiya, S.M., Delanty, N., Cavalleri, G.L. (2022) A pharmacogenomic assessment of psychiatric adverse drug reactions to levetiracetam. *Epilepsia*, 63(6), pp. 1563-1570. doi: 10.1111/epi.17228
19. Johannessen, L. C., Johannessen, S.I., Patsalos, P.N. (2020) Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 16(3), pp. 227-238. doi: 10.1080/17425255.2020.1724956
20. US Food and Drug Association. *Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling*. Доступно по адресу: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling> [проверено 06.06.2024 года].

References

1. Beghi, E., Giussani, G., Nichols, E. et al. (2016) Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Neurol*, 18, pp. 357–375. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30454-X
2. Kawada, K., Ishida, T., Jobu, K., Ohta, T., Fukuda, H., Morisawa, S., Kawazoe, T., Tamura, N., Miyamura, M. (2022) Association of Aggression and Antiepileptic Drugs: Analysis Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *Biol Pharm Bull*, 45(6), pp. 720–723. doi: 10.1248/bpb.b21-00954
3. Usoltseva, A.A., Dmitrenko, D.V., Zobova, S.N., Bochanova, E.N., Shnayder, N.A. (2019) Genetic risk factors for behavioral adverse reactions in epileptic patients taking levetiracetam. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 11(4), pp. 68–76. (in Russian) doi:10.14412/2074-2711-2019-4-68-76
4. Božina, N., Sporiš, I.Š., Božina, T., Klarica-Domjanović, I., Tvrdeić, A., Sporiš, D. (2019) Pharmacogenetics and the treatment of epilepsy: what do we know? *Pharmacogenomics*, 20(15), pp. 1093–1101. doi: 10.2217/pgs-2019-0085
5. Yakovleva, K.D.; Dmitrenko, D.V.; Panina, I.S.; Usoltseva, A.A.; Gazenkampf, K.A.; Konovalenko, O.V.; Kantimirova, E.A.; Novitsky, M.A.; Nasyrova, R.F.; Shnayder, N.A. (2022) Expression Profile of miRs in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci*, 23, p. 951. doi: 10.3390/ijms23020951
6. Helmstaedter, C., Mihov, Y., Toliat, M.R., Thiele, H., Nuernberg, P., Schoch, S., Surges, R., Elger, C.E., Kunz, W.S., Hurlmann, R. (2013) Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia*, 54(1), pp. 36–44. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03603.x.
7. Giegling, I., Hartmann, A.M., Möller, H.J., Rujescu, D. (2006) Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. *J Affect Disord*, 96 (1-2), pp. 75–81. doi: 10.1016/j.jad.2006.05.016.
8. Butovskaya, M.L., Butovskaya, P.R., Vasilyev, V.A., Sukhodolskaya, J.M., Fekhrudinova, D.I., Karelin, D.V., Fedenok, J.N., Mabulla, A.Z.P., Ryskov, A.P., Lazebny, O.E. (2018) Serotonergic gene polymorphisms (5-HTTLPR, 5HTT1A, 5HTT2A), and population differences in aggression: traditional (Hadza and Datoga) and industrial (Russians) populations compared. *J Physiol Anthropol*, 16, 37(1), pp.10. doi: 10.1186/s40101-018-0171-0.
9. Steinhoff, B.J., Klein, P., Klitgaard, H., Laloyaux, C., Moseley, B.D., Ricchetti-Masterson, K., Rosenow, F., Sirven, J.I., Smith, B., Stern, J.M., Toledo, M., Zipfel, P.A., Villanueva, V. (2021) Behavioral adverse events with Brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: a systematic review. *Epilepsy Behav*, 118, 107939. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107939
10. Hasegawa, N., Tohyama, J. (2021) Differences in levetiracetam and perampanel treatment-related irritability in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 116, 107644. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107644
11. Chen, B., Choi, H., Hirsch, L.J., Katz, A., Legge, A., Buchsbaum, R., Detyniecki, K. (2017) Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 76, pp. 24–31. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.039
12. Li, K.Y., Hsu, C.Y., Yang, Y.H. (2023) A review of cognitive and behavioral outcomes of Brivaracetam. *Kaohsiung J Med Sci*, 39(2), pp. 104–114. doi: 10.1002/kjm2.12648
13. Kumar, S., Sarangi, S.C., Tripathi, M., Gupta, Y.K. (2020) Evaluation of adverse drug reaction profile of antiepileptic drugs in persons with epilepsy: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav*, 105, 106947. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106947
14. Siarava, E., Hyphantis, T., Pelidou, S.H., Kyritsis, A.P., Markoula, S. (2020) Factors related to the adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 111, 107199. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107199
15. Pinckaers, F.M.E., Boon, M.E., Majoie, M.H.J.M. (2019) Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: A retrospective study. *Epilepsy Behav*, 100, 106344. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.039
16. Dhungel, O., Shrestha, A., Pathak, P., Sharma, P. (2023) Levetiracetam-Induced Acute Psychosis in an Adolescent. *Case Rep Psychiatry*, 15, 5575900. doi: 10.1155/2023/5575900

17. Kumar, N., Swaroop, H.S., Chakraborty, A., Chandran, S. (2014) Levetiracetam induced acute reversible psychosis in a patient with uncontrolled seizures. *Indian J Pharmacol*, 46(5), pp. 560-1. doi: 10.4103/0253-7613.140599
18. Campbell, C., McCormack, M., Patel, S., Stapleton, C., Bobbili, D., Krause, R., Depondt, C., Sills, G.J., Koeleman, B.P., Striano, P., Zara, F., Sander, J.W., Lerche, H., Kunz, W.S., Stefansson, K., Stefansson, H., Doherty, C.P., Heinzen, E.L., Scheffer, I.E., Goldstein, D.B., O'Brien, T., Cotter, D., Berkovic, S.F.; EpiPGX Consortium., Sisodiya, S.M., Delanty, N., Cavalleri, G.L. (2022) A pharmacogenomic assessment of psychiatric adverse drug reactions to levetiracetam. *Epilepsia*, 63(6), pp. 1563-1570. doi: 10.1111/epi.17228
19. Johannessen, L. C., Johannessen, S.I., Patsalos, P.N. (2020) Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 16(3), pp. 227-238. doi: 10.1080/17425255.2020.1724956
20. US Food and Drug Association. *Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling*. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling> [Accessed 06.06.2024 года].

Сведения об авторах

УСОЛЬЦЕВА Анна Александровна – аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия, тел. 89029721964, e-mail: a.usoltseva@list.ru

USOLTSEVA Anna Alexandrovna – postgraduate student, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russia

КРИВЦОВА Екатерина Романовна – студент, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия, тел. 8908214226, e-mail: ekrivcova001@gmail.com

KRIVCOVA Ekaterina Romanovna – student, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russia

ДМИТРЕНКО Диана Викторовна – д.м.н., заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия, тел. 89080160312, e-mail: mart2802@yandex.ru

DMITRENKO Diana Victorovna – Dr. Sci. (Medicine), Chief of Chair of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Head of Laboratory of Medical Genetics, Head of Neurological Center, University Clinic, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, Krasnoyarsk, Russia

Ушницкий И.Д., Иванова А.А., Унусян О.С., Неустроева М.Н.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ БАЛАНСА МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА

Аннотация. В данной работе представлен обзор отечественных и зарубежных литературных источников по совершенствованию пародонтологической помощи при нарушениях баланса микрофлоры полости рта, связанного с различными коморбидными состояниями. Подробно изложена клинико-эпидемиологическая характеристика хронических воспалительных заболеваний пародонта у различных возрастных групп населения, которая определяется как неблагоприятная и остается актуальной проблемой не только стоматологии, но и медицины в целом, поскольку хронические очаги инфекции полости рта обуславливают, кроме потери зубов и нарушении функции зубочелюстной системы, развитие очагово-обусловленных заболеваний parenchymatous органов. При этом в обзоре изложены этиологические факторы развития хронического пародонтита, где ведущее значение отводится пародонтопатогенной микрофлоре, где выраженность дисбиоза во многом зависит от наличия различных общесоматических заболеваний, приводящее к дисбактериозам. Кроме того, имеются сведения патогенетических механизмах формирования и развития воспалительно-деструктивных процессов тканей пародонта, включая быстро прогрессирующий пародонтит. Хронический пародонтит имеет мультифакториальное происхождение и сложный патогенетический механизм развития, которые вызывают определенные сложности при проведении лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий. В связи с этим теоретически и научно обоснована оказание квалифицированной стоматологической помощи с междисциплинарным подходом, который будет обеспечивать эффективность проводимых мероприятий, способствующая улучшению качества жизни пациентов. По данным ряда исследователей при проведении комплексной медико-социальной реабилитации пациентов с хроническим пародонтитом отмечают положительное клиническое воздействие восстановления микрофлоры пародонтального кармана и полости рта. С учетом изложенного подробно представлены наименования пребиотиков, пробиотиков и эубиотиков с указанием их дозировки и курса лечения хронического пародонтита, сочетающегося с дисбиозом полости рта. Данная ситуация подтверждает практическую значимость проведения этиопатогенетической терапии воспалительных заболеваний пародонта с учетом нарушения баланса микрофлоры пародонтального кармана. Тем временем при составлении индивидуального плана лечебно-профилактических мероприятий хронического пародонтита возникает необходимость проведения дополнительных диагностических методов исследований, связанные с определением степени тяжести дисбиоза, которые формируют персонализированный подход к терапии и профилактике.

Ключевые слова: ткани пародонта, дисбиоз, восстановление микрофлоры, лечение, профилактика.

Ushnitsky I.D., Ivanova A.A., Unusyan O.S., Neustroeva M.N.

CURRENT TRENDS IN IMPROVING PERIODONTAL CARE FOR DISORDERS OF THE BALANCE OF THE MICROFLORA OF THE ORAL CAVITY

Abstract. This paper presents an overview of Russian and foreign literature sources on improving periodontal care for disorders of the balance of the oral microflora associated with various comorbid conditions. The clinical and epidemiological characteristics of chronic inflammatory periodontal diseases in various age groups of the population are described in detail, which is defined as unfavorable and remains an urgent problem not only in dentistry, but also in medicine in general, since chronic foci of oral cavity infection cause, in addition to tooth loss and impaired function of the dental system, the development of focal diseases of parenchymal organs. At the same time, the review outlines the etiological factors of the development of chronic periodontitis, where

the leading importance is given to the periodontopathogenic microflora, where the severity of dysbiosis largely depends on the presence of various general somatic diseases leading to dysbiosis. In addition, there is information on the pathogenetic mechanisms of the formation and development of inflammatory and destructive processes of periodontal tissues, including rapidly progressive periodontitis. Chronic periodontitis has a multifactorial origin and a complex pathogenetic mechanism of development, which cause certain difficulties in carrying out therapeutic, preventive and rehabilitative measures. In this regard, the provision of qualified dental care with an interdisciplinary approach is theoretically and scientifically justified, which will ensure the effectiveness of the measures taken, contributing to improving the quality of life of patients. According to a number of researchers, during the comprehensive medical and social rehabilitation of patients with chronic periodontitis, a positive clinical effect of restoring the microbiota of the periodontal pocket and oral cavity is noted. Taking into account the above, the names of prebiotics, probiotics and eubiotics are presented in detail, indicating their dosage and course of treatment for chronic periodontitis combined with oral dysbiosis. This situation confirms the practical importance of conducting etiopathogenetic therapy of inflammatory periodontal diseases, taking into account the imbalance of the microflora of the periodontal pocket. Meanwhile, when drawing up an individual plan of therapeutic and preventive measures for chronic periodontitis, there is a need for additional diagnostic research methods related to determining the severity of dysbiosis, which form a personalized approach to therapy and prevention.

Keywords: periodontal tissues, dysbiosis, restoration of microflora, treatment, prevention.

В настоящее время болезни пародонта определяют актуальную медико-социальную проблему, что связано с их распространенностью у населения [39]. При этом в определенной степени их частота и структура зависит от многих медицинских, социально-гигиенических, природно-климатических, экологических и экономических факторов [12]. По данным ВОЗ около 95 % взрослого населения планеты и 80 % детей имеют те или иные признаки болезней пародонта [7,9]. При этом заболевания пародонта занимают одну из ведущих позиций в структуре стоматологических заболеваний после кариеса и его осложнений, а у лиц старше 40 лет, как правило, выходит на первое место [35]. Нарушения функций зубочелюстной системы, обусловленные потерей зубов от заболеваний пародонта, развиваются в 5 раз чаще, чем при осложнениях кариеса [17].

Важно отметить, что частота и структура заболеваний пародонта зависят от состояния гомеостаза и биоценоза полости рта [3,9]. С развитием мировой цивилизации частота болезней пародонта остается распространенной, что является крайне неблагоприятной ситуацией, приводящей к потере зубов и формированию хронических очагов инфекции в зубочелюстной системе, которые оказывают негативное влияние на состояние органов и систем человеческого организма [21]. Так, по данным отечественных и зарубежных источников литературы частота болезней пародонта не имеет тенденции к снижению [4,11]. При этом в развитых странах 90 % взрослого населения имеют характерные симптомы гингивита, где 3 % населения страдает от пародонтита тяжелой степени, а у 50 % населения выявляется хронический пародонтит средней степени [33, 40]. Тем временем, в возрастной группе 12-15 лет частота болезней пародонта составляет 61-96 %, а самый высокий уровень распространенности отмечается в группе 35-44 года (от 65-98 %) и 15-19 лет (от 55-89 %) [23, 24]. По сведениям некоторых авторов, в возрастной группе от 29 до 44 лет клинически здоровый пародонт имеют все лишь 4-5 % обследованных [26]. В литературных источниках имеются сведения, что за последний период сохраняется устойчивая тенденция к росту тяжелых форм хронического пародонтита во всех возрастных группах [18]. При этом в структуре болезней пародонта, которые поражают 85-90 % взрослого населения, гингивит и пародонтит составляют 92-95 %, что часто создают предпосылки к деструкции тканей пародонта с последующей потерей зубов [18, 25]. С возрастом отмечается увеличение уровня потери опорной ткани за счет деструктивных и атрофических процессов структуры костной ткани альвеолярного отростка и рецессии тканей пародонта [20].

Следует отметить, что частота и структура болезней пародонта в зависимости от региона проживания населения варьирует в различных пределах. Так, по данным Джураевой Ш.Ф. с соавторами (2013) в республике Таджикистан у детей 6-7 лет распространенность катарального гингивита составляет 13 %, среди детей 12 лет – 32 %. При этом признаки поражения тканей пародонта у 15-летних подростков выявлялись у 41 % обследованных, где их структура включала локализованный хронический катаральный гингивит в 10 % случаев, а генерализованный катаральный гингивит – 20 %. Также отмечены признаки гипертрофического гингивита в 6 % и локализованных форм пародонтитов 5 %. При этом имеются сведения, что у детского населения Украины распространенность и интенсивность болезней пародонта имеет определенные особенности. Так, у детей признаки поражения тканей пародонта выявляются в возрасте 12-15 лет колеблются от 92 до 100 %, где такой симптом как кровоточивость десен составляет 80 %, зубной камень – 39 %, пародонтальные карманы – 4 % [1, 30]. В структуре болезней пародонта наиболее частым заболеванием у детей является хронический генерализованный катаральный гингивит, где у детей 10 лет его частота составляет 69 %, у 12-летних – 77 %, в 15-летних подростков – 87 %. Тем временем в возрасте 12 лет в 3 % детей диагностируется пародонтит средней степени тяжести, а в 15-16 лет уже в 12-18 % детей выявляются пародонтальные карманы глубиной 4-5 мм [5]. Между тем, высокий уровень распространенности тканей пародонта у лиц молодого возраста 15-19 лет определяется у жителей Юго-Восточной Азии (95 %), в Африке – 90 %, Америке – 82 % и Европейских странах до 80 % [26].

Необходимо подчеркнуть, что в последние годы прослеживается неблагоприятный тренд повышения уровня заболеваемости быстро прогрессирующими и атипичными формами пародонтита [25]. Так, проведенными исследованиями за последний период установлена негативная клинико-эпидемиологическая ситуация, которая характеризует, что в различных регионах страны уже к 35 годам происходит потеря от 4 до 9 зубов за счет агрессивного течения быстро прогрессирующего пародонтита [30]. По данным ВОЗ (2007) у лиц, проживающих в европейских странах в возрасте 31-44 года имеются клинические признаки агрессивных форм пародонтита [6, 33].

По данным второго национального эпидемиологического стоматологического обследования населения России с разными климато-географическими условиями и социально-экономическими особенностями были получены наличия некоторых особенностей по заболеваниям пародонта. Так, распространенность признаков поражения тканей пародонта у 12-летних детей и у 15-летних подростков соответственно составляет 34 и 41 %, где кровоточивость десен является 23 % и 11 % соответственно. При этом у 19 % подростков выявляется зубной камень [11, 30]. Тем временем показатели выраженности поражения тканей пародонта характеризуют наличие неблагоприятной клинической ситуации, где среднее количество секстантов пародонта с признаками поражения у детей 12 лет и 15-летних подростков составляет 1,14 и 1,42. В показателях секстантов с зубным камнем у подростков зарегистрировали в 2 раза больше, чем у 12-летних детей [31]. В ключевой возрастной группе по ВОЗ 35-44 года распространенность признаков поражения тканей пародонта составляет 81 %, где у 16 % выявляются наличия пародонтальных карманов. Но, в то же время, в данных интенсивности поражений средний показатель секстантов составляет 2,28 [23]. При этом имеется определенная закономерность, которая характеризует, что у лиц 65 лет и старше клинические признаки поражений тканей пародонта выявляются у всех обследованных, где у 29 % определяются пародонтальные карманы. Некоторой особенностью клинической картины заболеваний пародонта у данной возрастной группы является наличие исключенных секстантов, который составляет в среднем 3,24 вследствие потери зубов [20, 25]. В структуре хронического пародонтита распространенность генерализованной формы составляет 62-94 % [17]. При этом частота хронического пародонтита может меняться в зависимости от условий проживания, возраста, наличия общесоматических заболеваний различных органов и систем, экологических и социальных условий и т.д. [38]. У 15-летних

подростков наиболее высокие показатели распространенности были выявлены в Республиках Башкортостан, Северная Осетия, Тыва, Чувашия, а также Ростовской, Самарской, Свердловской, Тверской и Тюменской областях и Ханты-Мансийском автономном округе, где показатели находятся в пределах 64 и 90 %. Но, в то же время, в некоторых субъектах Российской Федерации – Калининградской, Калужской, Липецкой, Новосибирской областях и Республике Карелия частота патологических процессов тканей пародонта характеризуется как низкий уровень (4 и 22 %) [3]. Однако, уровень заболеваемости остается высоким и имеет тенденцию к росту патологических процессов тканей пародонта [23].

Следует отметить, что распространенность воспалительных заболеваний пародонта в зависимости от тяжести течения, как правило, создает предпосылки к возникновению дисфункций зубочелюстной системы, снижению работоспособности и качества социальной адаптации пациентов [3]. Их распространенность у взрослого населения составляет 64-98 %, а у подростков – 30-80 % [24]. При этом хронический пародонтит отличается наибольшей распространенностью в структуре воспалительных заболеваний пародонта [18, 36].

Необходимо подчеркнуть, что у лиц с сопутствующими заболеваниями патологические процессы тканей пародонта протекают наиболее выражено. Так, у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеется четкая корреляция с тяжестью течения заболеваний пародонта. При этом распространенность пародонтита у данных пациентов повышается на 50 % [10]. При наличии патологий пищеварительного тракта хронический пародонтит часто ассоциируется с кандидозной инфекцией, связанной с нарушением микробиоценоза ЖКТ [5, 45]. Тем временем частота поражений тканей пародонта при заболеваниях эндокринной системы составляет 70-90 % [23].

Следует отметить, что хроническое воспаление тканей пародонта за счет ферментативной активности пародонтопатогенных микроорганизмов в полости рта появляется галитоз. Так, его распространенность в развитых странах колеблется от 30 до 65 %. А в США около 60 миллионов человек страдают галитозом и тратят десятки миллиардов долларов на комплексное лечение болезней пародонта и соответственно неприятного запаха из полости рта [4].

В целом, несмотря на изучение проблем болезней пародонта не решены вопросы их лечения и профилактики, включая сочетание с нарушением микробиоценоза полости рта, что обуславливает негативную тенденцию высокого уровня частоты болезней пародонта. Такая ситуация определяет необходимость дальнейшего изучения, направленных на решение комплексной медико-социальной реабилитации болезней пародонта при нарушениях баланса микрофлоры пародонтального кармана.

На сегодняшний день заболевания пародонта имеют полифакторное происхождение, которые создают некоторые трудности в оказании пародонтологической помощи [3]. При этом биологический организм составляет единую экосистему, в которой важная роль отводится микробам-симбионтам биоценоза, где их количественные и качественные изменения во многом зависят от факторов внешней и внутренней среды, оказывающие негативное воздействие как на макроорганизм, так и на микробиоценоз полости рта [6, 11].

Следует подчеркнуть, что на изменение видового состава микробиоты полости рта оказывают влияние различные общие и местные факторы, связанные с природно-климатическими условиями проживания и экологическими условиями окружающей среды, антропогенным загрязнением природы, изменением качества питания, профессиональной деятельностью и бытовыми условиями [1]. Кроме того, дисбаланс микрофлоры полости рта связан с наличием инфекционных и общесоматических заболеваний, нерациональной медикаментозной терапией, особенно с применением антибактериальных и гормональных препаратов, первичным и вторичным снижением иммунобиологической реактивности организма, некачественно изготовленными ортопедическими конструкциями, а также бесконтрольное и продолжительное использование ополаскивателей полости рта с противомикробными свойствами [3].

Воспаление тканей пародонта непосредственно связано с изменениями эндэкологического статуса полости рта и вирулентностью микрофлоры пародонтального кармана с последующим повреждением окружающих тканевых структур [11, 43]. Инвазивный характер маркёрных пародонтопатогенов *P. gingivalis*, *T. forsythia* и их ассоциаций приводят к нарушению репаративной регенерации мягких тканей полости рта и изменению иммунологической реактивности организма. При этом в качестве ответной реакции организма на дисбаланс микробиоты полости рта при хроническом пародонтите является угнетение местного и общего иммунитета [11]. Снижение реактивности эпителиоцитов характеризуется нарушением дифференцировки и кератинизации эпителиальных клеток свидетельствует о нарушениях иммунобиологической реактивности организма [24, 26].

Следует отметить, что одним из основных местных факторов развития хронического пародонтита является микробиотазубного налета, гдеопределяется дальнейшая контаминация анаэробных микроорганизмов, имеющие выраженную степень вирулентности [5]. Данная микрофлора зубного налета за счет симбиоза для своей жизнедеятельности активно использует легко усваиваемые углеводы успешно прикрепляются на поверхности твердых тканей имеющихся зубов [26]. По мере роста зубная бляшка проникает в поддесневой край, где немаловажное значение имеют медиаторы воспаления, которые имеют важную роль в интенсивности воспаления тканей пародонта [20].

Прогрессирование воспалительно-деструктивного процесса при хроническом пародонтите связано с нарушением баланса микрофлоры в полости рта. При образовании зубного налета в структуре микроорганизмов определяется преобладание грамположительной микрофлоры, далее происходит увеличение количества грамположительных палочек и грамотрицательных анаэробных форм микробиоты. При этом в пародонтальном кармане выявляются грамположительные, грамотрицательные анаэробные микроорганизмы, а при быстро прогрессирующем пародонтите *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* [26, 40]. Кроме того, воспалительная деструкция составляющих компонентов тканей пародонта происходит под воздействием бактериальных ферментов (гиалуронидаза, аминопептидаза, фосфатаза, фосфолипаз) и их продуктов жизнедеятельности [26]. Под воздействием ферментативной деятельности бактериальной микрофлоры выделяются в окружающую среду эндотоксины и другие продукты их жизнедеятельности, которые проникают через эпителий и запускают иммунопатохимические реакции, что является начальным этапом воспалительной деструкции и развитие пародонтита [39]. Так, в структуре микробиоты пародонтального кармана имеются микроорганизмы с выраженной вирулентностью, включающие *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* и *Bacteroides forsythus* [16]. Тем временем в их видовом составе *Actinobacillus actinomycetemcomitans* в процессе жизнедеятельности продуцирует лейкотоксин, который вызывает лизис полиморфноядерных лейкоцитов, что обуславливает более агрессивное течение хронического пародонтита [20].

Необходимо подчеркнуть, что в литературных источниках имеются сведения о выраженной нарушении микроциркуляции в тканях пародонта, как основной патогенетический механизм формирования и развития хронического пародонтита при дисбалансе микрофлоры полости рта. При этом уменьшается скорость кровотока с последующим развитием гипоксического состояния тканей пародонта [9]. Дальнейшее развитие патологического процесса приводит к выраженным нарушениям структуры микроциркуляторного русла, где степень интенсивности и продолжительности воспалительного процесса тканей пародонта обуславливает соответствующие к хроническому пародонтиту изменения. С учетом изложенного при проведении патогенетической терапии необходимо предотвращать патоморфологические изменения стенок сосудов и нормализовать микроциркуляцию в тканях пародонта [24].

Этиологическим фактором развития пародонтита при дисбиозе являются различные окклюзионные травматические воздействия. Так, при потере зубов антагонистов исчезает жеватель-

ное давление на пародонт в области отсутствующих зубов, что способствует развитию атрофического альвеолярного отростка верхней и нижней челюстей. Тем временем первичная окклюзионная травма вследствие чрезмерного жевательного давления приводит к нарушению целостности тканей пародонта, которая связана с наличием нависающих краев пломб, некачественно изготовленными ортопедическими и ортодонтическими конструкциями [6, 20]. При этом первичную травматическую окклюзию при своевременном выявлении можно устранить за счет ликвидации причинного фактора, что позволяет сохранить целостность тканей пародонта с возможным полным восстановлением их функций [20, 21]. Кроме того, на ткани пародонта оказывают негативное воздействие врожденные аномалии, связанные смелким преддверием полости рта, короткой уздечкой губ и языка [8, 40]. На сегодняшний день установлено влияние бруксизма на нарушение кровоснабжения, которое связано с тромбозом сосудов, ишемией, отеком и гемморрагией тканей пародонта [8]. Одним из результатов современной цивилизации общества является функциональная недостаточность тканей пародонта, которая со временем приводит к атрофическим процессам, приводящая к отложению мягких и твердых зубных отложений, где запускается патогенетический механизм формирования и развития хронического пародонтита [26, 44].

Патогенез хронического пародонтита, сочетающийся с дисбиозом полости рта, включает иммунопатологические механизмы развития воспалительного процесса, которые обуславливают клиническую картину воспалительно-деструктивного процесса. Данный процесс начинается с повышения количества антител к микробиоме пародонтального кармана, что является начальным этапом формирования воспалительных заболеваний пародонта, которые способствуют к снижению местного иммунитета в полости рта [20, 46]. Между тем выявлена корреляция дисбиоза полости рта с общесоматическими патологиями внутренних органов, которые обуславливают развитие иммунобиологического дисбаланса за счет изменений интерлейкиновой регуляции и нарушения общего иммунитета организма. В связи с этим составление плана комплексной терапии хронического пародонтита включает проведение предиктивных и превентивных мероприятий патологических процессов различных органов и систем организма с привлечением специалистов различного медицинского профиля [18].

Следует подчеркнуть, что проведенными исследованиями установлена значимая взаимосвязь нарушения баланса микрофлоры полости рта и дисфункции желез внутренней секреции, патологических процессов внутренних органов с хроническим пародонтитом более агрессивным течением. Так, нарушения функции паращитовидных желез вызывает нарушение минерального обмена, проявляющегося структурными изменениями в костной ткани альвеолярного отростка, где далее наступает развитие воспалительных изменений в тканях пародонта. Кроме того, нарушение функциональной деятельности коры надпочечников оказывают негативное влияние на микроциркуляцию, что отражается на уровне давления капилляров тканей пародонта [21]. А при тяжелых метаболических нарушениях, характерных для сахарного диабета, нарушения функции микроциркуляции тканей пародонта имеют первичный характер [26]. Сочетание нарушения микрофлоры полости рта и функциональной деятельности эндокринной системы организма определяют 100 % распространенность воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, которые протекают с более агрессивным клиническим течением по типу быстропрогрессирующего пародонтита [20]. В настоящее время имеются сведения, что в результате негативного воздействия общих и местных факторов в организм происходит нарушение метаболизма, приводящего к изменениям микроциркуляции тканей пародонта. Нормальная микроциркуляция является залогом физиологического обеспечения трофики тканей пародонта, которое поддерживает компенсаторно-приспособительные механизмы при наличии воспалительных процессов и ишемии тканей пародонта за счет отека окружающих тканей [38].

Важно подчеркнуть, что функция микроциркуляторного русла тканей пародонта на прямую коррелирует с функциональной деятельностью сердечно-сосудистой системы [35]. При этом

органами-мишенями при различных степенях тяжести гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и их сочетании являются ткани пародонта наравне с головным мозгом, сердцем, селезенкой и почкой [21]. Кроме того, к развитию болезней пародонта оказывают влияние заболевания органов кроветворной системы, сопровождающиеся анемиями врожденного и приобретенного характера, нарушениями свертывающей системы крови и деятельности сердечно-сосудистой системы, включая дисбиоз полости рта [10]. Между тем установлена взаимосвязь регуляции функциональной деятельности тканей пародонта с патологическими процессами желудочно-кишечного тракта, поскольку воспалительный процесс в тканях пародонта и желудке, толстой и тонкой кишечника, а также гепатобилиарной системы развиваются под влиянием общезначимых этиологических факторов, которые связаны с бактериальной инфекцией, в частности *Helicobacter Pylori* [2,10]. Тем временем хронический пародонтит на фоне дисбиоза и патологических процессов ЖКТ сопровождается с нарушением регенеративных процессов эпителиального слоя слизистой десны, который играет определенную роль в выраженности воспалительного процесса и определяет его клиническое течение [14]. Нарушения метаболизма глюкозы в организме при сахарном диабете способствует повышению сахара в ротовой жидкости и зубодесневой жидкости, которые обуславливают формирование ксеростомии, приводящая к изменениям баланса микробиоты пародонтального кармана [21, 33].

Наличие в организме недостаточности витаминов при хроническом пародонтите с дисбиозом оказывает негативное влияние на его клиническое течение. Так, при нехватке витамина «С» происходит недостаточное формирование коллагеновых волокон, которое способствует разрыхлению тканей пародонта с увеличением уровня проницаемости капилляров. Тем временем гиповитаминоз витамина «А» способствует развитию нарушений барьерной функции тканей пародонта, тогда как, витамина «Е» активизирует свободнорадикальное перекисное окисление липидов, способствующее формированию пародонтального кармана и развитие атрофических процессов костной ткани. Кроме того, недостаточность витамина «Д» приводит к нарушению минерального обмена, особенно кальций-фосфорного обмена с последующим развитием системного остеопороза [14].

Необходимо отметить, что одним из медико-географических факторов Севера являются распространенность заболеваний верхних дыхательных путей, которые обуславливают присоединения ротового дыхания [36]. Такое состояние способствует развитию сухости и пересушивания десны, снижающие защитные свойства слизистой оболочки альвеолярного отростка к инфекционным факторам за счет снижения местного иммунитета полости рта [19, 46]. Суровые природно-климатические условия Севера снижают структурную резистентность эмали и приводят к нарушениям функциональной деятельности слюнных желез. В связи с этим у жителей Крайнего Севера определяется высокий уровень частоты и выраженности кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта, которые в определенной степени оказывают влияние на количественные и качественные изменения микрофлоры полости рта [8, 32]. Тем временем на сегодняшний день до конца не изучены проблемы взаимосвязи природно-климатических, географических и социально-экономических факторов с патологическими процессами органов и тканей полости рта у жителей Республики Саха (Якутия). Данная ситуация определяет необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на совершенствование донтологической диагностики, прогнозирования, разработке и внедрение эффективных методов предупреждения стоматологических заболеваний [37].

В настоящее время социально-экономическое развитие общества во многом зависит от здоровья населения, где в последний период уделяется особое внимание со стороны государства [21]. При этом установлены полифакторность этиологии и патогенетических механизмов стоматологических заболеваний, включая дисбиоз полости рта, что создает определенные трудности в их предупреждении и совершенствовании комплексного лечения и реабилитации [9].

Необходимо отметить, что важную роль в повышении эффективности профилактических мероприятий хронического пародонтита имеет поддержание гомеостаза полости рта, оказывающее существенное и значимое влияние на функциональное состояние органов и тканей челюстно-лицевой области [29]. При этом хронические очаги инфекции полости рта с дисбиозом обуславливают формирование и развитие общих заболеваний, особенно связанных с сенсibilизацией организма [38]. Но, в то же время, хронический пародонтит с нарушением баланса микрофлоры, оказывают негативное влияние на течение общесоматических заболеваний [4]. Так, при коморбидной патологии у лиц старшего возраста, сопровождающаяся с дисбиозом, определяет необходимость интегрального подхода, поскольку кроме стоматологических патологий, также нужно учитывать социально-экономические факторы, влияющие на его здоровье [15]. Такой широкий спектр воздействия на организм факторов внутренней и внешней среды диктует необходимость комплексного медико-социального подхода с использованием многоуровневых междисциплинарных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий [13, 29].

Важно отметить, что проведение лечебно-профилактических мероприятий при хроническом пародонтите, как правило, включает этиопатогенетическую терапию, направленной на нормализацию микрофлоры полости рта и пародонтального кармана, а также повышение санитарной просвещенности, лечение кариеса и его осложнений, удаление над-и поддесневых зубных отложений, а также устранение нависающих краев пломб, закрытый кюретаж и т.д. [17, 43]. Кроме того, проводится медикаментозная терапия с применением антисептиков, пребиотиков, пробиотиков и эубиотиков, витаминов, ферментов, противовоспалительных препаратов, иммуномодуляторов и физиотерапевтических методов лечения [1].

Необходимо отметить, что в последний период для нормализации баланса микрофлоры полости рта применяются различные средства. При этом одним из современных пробиотиков и пребиотиков с усиленной формулой является «Бифидин форте» с полезными бактериями на 5 и 20 млрд., который целенаправленно можно применить при пародонтите легкой и средней степени [22]. Кроме того, имеются такие пробиотические комплексы для восстановления микрофлоры полости рта «Асепта Paradontal», «Асепта», которые обладают способностью эффективно восстанавливать микрофлору полости рта. При этом такое средство как «Нормофлорин® Д» имеет определенный механизм воздействия, связанный с подавлением активности патогенной микрофлоры за счет создания барьера к проникновению в организм эндотоксинов. При этом он участвует в повышении защитных свойств слизистой оболочки полости рта. Тем временем в его составе также имеются специально подобранные штаммы, обладающие выраженным иммуномодулирующим действием [13].

Следует отметить, что синбиотик «Эуфлорин-Л» используется в пародонтологической практике в виде инстилляций в пародонтальные карманы, которые за счет количественных и качественных изменений микробиоты значительно улучшает состояние тканей пародонта и показатели гигиенических индексов, где в рамках комплексного лечения способствует к купированию воспалительного процесса [3]. Кроме того, разработан комплекс, состоящий из *Bacillus subtilis* 11 В и *Bacillus licheniformis*, которые способствуют качественному динамическому изменению баланса патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida*. Основными свойствами штамма *B. Subtilis* является его активизация в аэробных условиях, а штамм *B. Licheniformis* обладает выраженным антимикробным свойством в условиях с пониженным содержанием кислорода. При этом данные микроорганизмы являются индукторами интерферонов, которые активизируют образование эндогенных интерферонов, что считается как простой и удобный метод, чем введение в организм искусственных интерферонов [35].

Важно отметить, что применение в пародонтологической практике пробиотика «Бифидум-бактерин форте» способствует качественным изменениям вида флоры в биотопе пародонтального кармана, где через год динамического контроля выявлялась полная эрадикация колонии

дрожжеподобных грибов *C. tropicalis* с их замещением *Str. oralis* и *Str. Mitis* [27]. Современным средствам относится специальный гель, модифицированный пробиотиком «Бифилиз», который удобен в применении и способствует определенным изменениям в количественном содержании иммуноглобулинов G, M, A, E и стимулирует функциональную активность лимфоцитов и нейтрофилов [33].

Следует отметить, что сочетание нескольких общесоматических заболеваний обуславливает снижение скорости слюноотделения, которое снижает самоочищение полости рта, способствует образованию зубного налета и отложению поддесневого зубного камня [4]. При этом комплексное лечение начинается с установления доверительных отношений с пациентом и устранения этиологических факторов, которые могут поддерживать воспалительный процесс в тканях пародонта, включающие пробиотики и пребиотики, профессиональную гигиену полости рта с удалением зубных отложений, а также обучение и контроль индивидуальной гигиены рта. При этом санация полости рта является неотъемлемой частью лечебно-профилактических мероприятий [14].

Известно, что терапия пародонтита предусматривает комплексный подход к организации и проведении лечебно-профилактических мероприятий [33]. При этом практически все имеющиеся в арсенале врачей стоматологов методы и средства лечения и предупреждения при отсутствии профилактических курсов лечения приносят лишь нестойкий и временный клинический эффект [25]. Более того, грамотная и рациональная этиологическая и патогенетическая терапия с учетом выраженности дисбиоза при генерализованном процессе воспаления тканей пародонта, как правило, приносит кардинальное излечение данной патологии. В связи с этим комплексная медико-социальная реабилитация хронического пародонтита должна проводиться в соответствии принципа персонализированного подхода к каждому больному, которая учитывает состояние органов, тканей полости рта, степень выраженности дисбиоза полости рта и общее состояние организма [19, 33].

В настоящее время в клинической практике для лечения пародонтита используется ряд новых лекарственных средств. Одним из перспективных препаратов являются ингибиторы протеолиза такие, как «Rankl» и «Деносумаб», которые имеют функции коррекции метаболизма костной и хрящевой ткани [8]. При этом включение их в комплексное лечение хронического пародонтита с дисбиозом в качестве антирезорбтивного препарата способствует к улучшению метаболических процессов в тканях пародонта, снижению темпов воспалительно-деструктивных процессов в костных тканях за счет уменьшения активности резорбции и стимулирования процессов остеогенеза [28]. Кроме того, остеотропные препараты и средства нормализующие микрофлору полости рта способствуют повышению эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта за счет торможения прогрессирующей убыли костной ткани альвеолярного отростка и стимулирования репаративных процессов [7].

Следует отметить, что в комплексной терапии пародонтита медикаментозная терапия и коррекция микробного баланса полости рта имеет крайне важное практическое значение. Она включает достаточно широкий спектр лекарственных средств, который включает антисептики, противовоспалительные средства, ферменты, средства повышающие иммунитет, пробиотики и пребиотики, общеукрепляющие препараты [25]. Основу современного медикаментозного лечения воспалительных заболеваний пародонта составляют антисептические лекарственные средства. При терапии хронического пародонтита широко применяются различные антисептики, например средства, содержащие йод – «Бетадин», «Декасан», «Октенисепт» и т.д. [29]. Несмотря на клиническую эффективность антисептиков, нерациональное их применение может привести к появлению неприятного вкуса, нарушению вкусовой чувствительности и ороговению эпителия слизистой рта и нарушению дисбаланса микрофлоры [19, 26]. При этом для снятия воспалительного процесса в тканях пародонта применяются системные антибиотики для уничтожения патогенной микрофлоры [32]. Тем временем по истечению определенного времени эффективность часто применяемых антибиотиков ослабевает, которые необходимо

актуализировать в комплексном лечении заболеваний пародонта. С этой целью успешно используются препараты ципрофлоксацин в сочетании с тинидазолом, амосином, сумамедом, цефтриаксоном, цифраном СТ и др. Высокая их антибактериальная эффективность в отношении пародонтопатогенных микроорганизмов позволяет купировать обострение воспалительной реакции в тканях пародонта через несколько дней после назначения препаратов [29]. Кроме того, в пародонтологии успешно применяются лекарственные средства на основе гиалуроновой кислоты, благодаря таким свойствам как высокий уровень вязкости, специфическое связывание воды и белка, наличие протеогликановых агрегатов, которые обеспечивают стимуляцию регенеративных процессах тканей пародонта [23]. Гиалуроновая кислота в практическом плане применяется в виде гелей, порошков, жгутов и мембран, где для повышения ее клинической эффективности могут применяться в композиции с противомикробными препаратами в сочетании пробиотиков и пребиотиков. В клинической практике применяется биокомпозиционное средство с коллагеновыми пластинами «Farmadent» серии «Medical Collagene» (ЗАО «Зеленая Дубрава», Россия). Его применение оказывает противовоспалительное и противомикробное, а также антигипоксическое действие, улучшает микроциркуляцию тканей пародонта [33].

Необходимо подчеркнуть, что непосредственное влияние на эффективность комплексного лечения оказывает уровень комплаентности (приверженности) лечению пациента, которая предусматривает отношение к лекарственному назначению и средствам для нормализации микрофлоры полости рта, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни и интегральной приверженности к лечению воспалительных заболеваний пародонта. На сегодняшний день по проведенным исследованиям у 36 % пациентов с заболеваниями пародонта выявлен низкий уровень интегральной приверженности к лечению, который снижает эффективность лечебно-профилактических манипуляций. При этом по гендерным особенностям мужчины имеют более низкие интегральные и составляющие показатели комплаенса, которые требуют проведения различных мероприятий, направленных для коррекции и повышения уровня их мотивированности [15].

Важно подчеркнуть, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) в практической деятельности врачей стоматологов назначаются для снятия боли и отека. Так, их сочетание с пробиотиками и пребиотиками способствует изменению воспалительной реакции при лечении болезней пародонта, которые позволяют утверждать об их эффективности и внедрения альтернативных способов использования в стоматологии, в частности использования их диспергируемых форм [13, 29].

Следует отметить, что в комплексной терапии заболеваний пародонта важное значение имеют применение физиотерапевтические методы лечения. Так, при воспалении десен успешно применяется озонотерапия в сочетании с пребиотиками. Так, обработка пораженного участка озоном за счет эрадикации вредоносных бактерий из патологического пародонтального кармана способствует снижению интенсивности воспалительного процесса. Кроме того, озон стимулирует кровообращение и ускоряет регенеративные процессы тканей пародонта. В связи с этим применение озонотерапии в комплексной терапии хронического пародонтита повышает эффективность проводимых мероприятий [30].

В настоящее время основные принципы комплексного лечения болезней пародонта предусматривает повышение эффективности терапевтического воздействия. Как правило, они должны обладать максимальной безопасностью, высокой биологической активностью по отношению к тканям организма. Одним из таких методов лечения хронического пародонтита является плазмолифтинг, который применяется в сочетании с препаратом «Траумель С». Применение тромбоцитарной аутоплазмы и «Траумель С» позволяют устранить воспалительные процессы в тканях пародонта, предотвратить деструктивный процесс костной ткани, повысить метаболизм и местный иммунитет, устранить количественные и качественные нарушения микрофлоры полости рта [7, 45].

Следует отметить, что в пародонтологии внедрен метод «Вектор-терапия», оказывающий положительное влияние на изменение микробиоты пародонтального кармана, который обладает малой инвазивностью [34]. Для этого используется аппарат «VectorPargo», который обрабатывает пародонтальный карман на глубину до 11 мм с возможностью удаления зубных отложений из самых труднодоступных участков [42]. При этом отмечается положительная динамика количественных и качественных показателей в ключевых пародонтопатогенных микроорганизмах (*A. Actinomycetemcomitans*, *P. Gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*) от общей бактериальной массы содержимого пародонтального кармана, характеризующие изменения структуры поддесневого микробиома. За счет таких изменений пародонтальной микрофлоры определяется быстрое обратное развитие воспалительного процесса и отека тканей пародонта, снижения кровоточивости, а также повышение стойкости и проницаемости капилляров [3, 27, 41].

Таким образом, несмотря на широкое изучение воспалительных заболеваний пародонта, сочетающихся с дисбиозом, до конца нерешенными в клинической стоматологии остаются проблемы их комплексной медико-социальной реабилитации. Изложенное определяет необходимость проведения исследований, направленных на решение данных проблем, являются актуальными в стоматологии, так и медицины в целом, поскольку наличие хронических инфекционных очагов в полости рта обуславливают развитие очагово-обусловленных заболеваний органов и систем организма. С учетом изложенного существует необходимость постоянного поиска методов и средств, повышающих эффективность лечебно-профилактических мероприятий в пародонтологической практике.

Литература

1. Авдеев И.С. Терапевтические аспекты заболевания органов желудочно-кишечного тракта и анализ ассортимента лекарственных препаратов, используемых для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения // Вестник «Биомедицина и Социология». 2022;7(3):80-84. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-3-80-84.
2. Ахмедбаева С.С., Волков А.Г., Дикопова Н.Ж., Парамонова И.А., Парамонов Ю.О. Озонотерапия и ультразвуковое воздействие в комплексном лечении пародонта. Российский стоматологический журнал. 2020;24 (2):74-78.
3. Балмасова И.П., Царев В.Н., Янушевич О.О., Маев И.В., Мкртумян А.М., Арутюнов С.Д. Микроэкология пародонта. Взаимосвязь локальных и системных эффектов. Москва: Практическая медицина. 2021;258 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01010807313>.
4. Бебарс А., Романо Ф., Джерауди М., Орту В., Секка И., Массано Е., Мариани Г.М., Айметти М. Влияние стресса на клинические исходы безоперационной пародонтальной терапии у пациентов с тяжелым генерализованным пародонтитом. Пародонтология. 2021;26(1):28-32. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-28-32>.
5. Беляев В.С., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Григорьянц Э.О., Леонтьева А.В., Стулов Н.М. Микробиота полости рта здоровых людей и больных хроническим генерализованным пародонтитом. Проблемы медицинской микологии. 2020;22(3):49. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/spособnost-k-adgezii-mikrobioty-vydelennoy-u-zdorovyh-lyudey-i-bolnyh-hronicheskim-generalizovannym-parodontitom/viewer>.
6. Беляев В.С., Червинец В.М., Червинец Ю.В., Козлова Е.А., Григорьянц Э.О., Леонтьева А.В., и др. Способность к адгезии микробиоты, выделенной у здоровых людей и больных хроническим генерализованным пародонтитом. Проблемы медицинской микологии. 2020;22(3):49-50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44271624>.
7. Блинова А.В. Нанотехнологии: поиски новых решений для профилактической стоматологии. Вестник Авиценны. 2021;23(1):78-84. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-1-78-84>.

8. Брусницына Е.В., Закиров Т.В., Гаврилов И.В., Каминская Л.А., Приходкин А.С., Савченко Г.Д., Беда Е.С. Клинические и биохимические параметры эффективности применения пародонтального пробиотического комплекса. *Пародонтология*. 2020;25(3):225-230. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-3-225-230>.
9. Вечеркина Ж. В., Чиркова Н. В., Шалимова Н. А., Морозов А. Н., Попова Т. А. Анализ этиопатогенеза дисбиоза в стоматологии (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2020;27(3):11-19.
10. Вечеркина Ж. В., Шалимова Н. А., Чиркова Н. В., Попова Т. А. Лечебно-профилактические мероприятия дисбиоза полости рта. Наука России: цели и задачи: сборник научных трудов по материалам XXV Международной научной конференции. Екатеринбург. 2021;19-21.
11. Галиева А.С., Давидович Н.В., Оправин А.С., Бажукова Т.А., Шагров Л.Л., Башилова Е.Н., Гагарина Т.Ю. Эндозкология полости рта и цитоморфологические особенности буккального эпителия у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта. *Экология человека*. 2022;9(7): 471-480. doi: 10.17816/humeco106242.
12. Гаража Н.Н., Ильина Е.Е., Гаража С.Н., Хубаева Ф.С., Гришилова Е.Н., Некрасова Е.Ф., Хубаев Т.С., Хачатуров С.С. Неинвазивные методы лечения гингивита и пародонтита легкой степени тяжести. *Российский стоматологический журнал*. 2020;24(1):61-64.
13. Гонтарев С.Н., Гонтарева И.С., Давтян Р.А., Мустафа Я., Сумченко Ю.С. Современные методы лечения пародонтита (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2020; 14 (5):8-16.
14. Давидович Н.В., Кукалевская Н.Н., Башилова Е.Н., Бажукова Т.А. Основные принципы эволюции антибиотикорезистентности у бактерий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020.6(65):387-393. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-6-387-393>.
15. Дзюба Е.В., Нагаева М.О. Показатели приверженности к лечению у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. *Пародонтология*. 2021;26(1):38-42. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-38-42>.
16. Добрикова В.В., Попова О.В., Юркевич А.В., Лемещенко О.В., Ушницкий И.Д. Медико-психологические аспекты обучения детей гигиеническим навыкам ухода за полостью рта. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021;78(2):88-92. DOI 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-88-92. EDN BZMXJK.
17. Еремин А.В., Лепилин А.В., Липатова Т.Е., Кветной И.М. Хронический генерализованный пародонтит и ишемическая болезнь сердца: морфофункциональные взаимосвязи. *Российский стоматологический журнал*. 2020;24(4):219-224.75.
18. Иванов А.В., Ушницкий И.Д., Юркевич А.В., Михальченко Д.В., Иванова А.А., Унусян О.С., Яворская Т.Е. Характеристика факторов риска формирования и развития патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера у населения, проживающего в условиях Севера // *Якутский медицинский журнал*. 2020;71(3):92-95. DOI 10.25789/YMJ.2020.71.24. – EDN BRELEG.
19. Иорданишвили А.К., Гук В.А., Головкин А.А. Комплексное лечение пародонтита: реакция пациента на проводимую терапию. *Пародонтология*. 2020;25(2):97-100. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-2-97-100>.
20. Керимханов К.А., Иорданишвили А.К. Оценка психологического состояния пациентов в процессе адаптации к съемным зубным протезам и пути ее оптимизации. *Российский стоматологический журнал*. 2022;26(4):331-336. <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2022-26-4-331-336>.
21. Копытов А.А., Леонтьев В.К. Закономерные, эволюционно обусловленные морфологические изменения, предопределяющие заболевания пародонта. *Пародонтология*. 2022;27(1):13-19. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-13-19>.
22. Кунавина К.А., Оправин А.С., Соловьев А.Г., Харькова О.А., Давидович Н.В. Состояние пародонтального, глоссального и иммунного статусов у мужчин с синдромом зависимости от алкоголя. *Пародонтология*. 2021;26(1):52-57. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-52-57>.
23. Лхасаранова И. Б., Пинелис Ю.И., Ушницкий И.Д. Состояние системы гемостаза у больных с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести при альтернативных методах лечения. *Якутский медицинский журнал*. 2021;73(1):29-33. DOI 10.25789/YMJ.2021.73.08. – EDN ZMQIZE.

24. Любомирский Г.Б., Рединова Т.Л. Микроциркуляторные изменения в тканях пародонта в динамике физиотерапевтического лечения у больных пародонтитом. *Пародонтология*. 2020;25(1):63-70. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-1-63-70>.
25. Матвеева Е.В., Антонова И.Н., Кипчук А.В. Влияние сопутствующей соматической патологии на пародонтологические, гигиенические индексы и минеральный состав ротовой жидкости. *Пародонтология*. 2023;28(1):67-74. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-28-1-67-74>.
26. Нейзберг Д.М., Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Силина Э.С. Активная инфекция *Candida* spp. и *Actinomyces* spp. Как возможная причина рефрактерности при лечении пародонтита. *Пародонтология*. 2022;27(1):61-73. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-61-73>.
27. Овчаренко Е.С., Еричев В.В., Рисованный С.И., Аксенова Т.В., Мелехов С.В., Багдасарян Н.П. Роль пробиотиков в коррекции микробиоценоза и цитокинового баланса полости рта пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта. *Пародонтология*. 2020;25(4):323-330. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-323-330>.
28. Оправин А.С., Галиева А.С., Давидович Н.В., Спиричева Э.П., Поливаная Е.А., Бажукова Т.А. Пародонтопатогенная микрофлора и гены антибиотикорезистентности у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом. *Пародонтология*. 2023;28(1):39-47. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-28-1-39-47>.
29. Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Атрушкевич В.Г., Косова Е.В., Вашнева В.Ю., Петров А.А. Актуальность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии. *Пародонтология*. 2021;26(3):211-222. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-3-211-222>.
30. Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Косова Е.В., Вашнева В.Ю., Петров А.А. Актуальная антибиотикотерапия в пародонтологии. *Пародонтология*. 2020;25(3):217-223. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-3-217-223>.
31. Орехова Л.Ю., Мусаева Р.С., Лобода Е.С., Гриненко Э.В., Чупринина А.В., Рязанцева Е.С. Анализ эффективности противовоспалительных паст у пациентов с сахарным диабетом и хроническим генерализованным пародонтитом. *Пародонтология*. 2020;25(1):47-53. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-1-47-53>.
32. Пинелис И.С., Пинелис Ю.И., Малезик М.С., Ушницкий И.Д. Показатели врожденного и адаптивного иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите у больных пожилого и старческого возраста. *Якутский медицинский журнал*. 2020;169(1):63-67. DOI 10.25789/YMJ.2020.69.15. – EDN REBJQP.
33. Плутахина А. А., Чиркова Н. В., Вечеркина Ж. В., Зяблова Е. И., Мамонтова А.М. Анализ современных методов диагностики воспалительных заболеваний пародонта. *Международная Объединенная академия наук*. 2018;3:61-64.
34. Пляскина Е.С, Петрова А.М. Роль цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний тканей пародонта. (Обзор литературы). Актуальные проблемы патофизиологии: научно-практическая конференция с международным участием. 2020;97-100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44377141>.
35. Тачалов В.В., Кудрявцева Т.В., Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Бергман Е.Д., Березкина И.В., Оксас Н.С. Влияние возрастного фактора и социального статуса пациентов на приверженность к профилактическим мероприятиям в полости рта. *Пародонтология*. 2022;27(3):234-241. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-3-234-241>.
36. Унусян О.С., Ушницкий И.Д., Ахременко Я.А., Комзин К.В., Варжапетян Т.С., Унусян Л.С. Этиологическая и патогенетическая характеристика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний пародонта. *Якутский медицинский журнал*. 2022;78(2):36-41. DOI 10.25789/YMJ.2022.78.09. EDN WQMFWA.
37. Ушницкий И.Д., Иванов А.В., Иванова А.А., Юркевич А.В., Сейдалова Е.М., Новогодин А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера. *Якутский медицинский журнал*. 2018;61(1):83-86. DOI 10.25789/YMJ.2018.61.25. EDN YTIIDZ.
38. Червинец В.М, Червинец Ю.В, Леонтьева А.В, Козлова Е.А, Стулов Н.М, Беляев В.С, и др. Микробиом полости рта у больных пародонтитом, адгезивные и биопленкообразующие свойства. Клиническая лабораторная диагностика. 2021;66(1):45-51. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2021-66-1-45-51>.

39. Чиркова Н. В., Вечеркина Ж. В., Андреева Е. А., Плутахина А. А. Токсикологическое экспериментальное исследование использования суспензии синбиотика и геля для десен, модифицированного пробиотиком на белых крысах. Вестник новых медицинских технологий. 2022;1:107-113.
40. Чиркова Н. В., Вечеркина Ж. В., Попова Т.А., Плутахина А. А., Чиркова К.Е. Изучение клинических проявлений у пациентов с хроническим катаральным гингивитом в динамике комплексного лечения с применением синбиотика и геля для десен, модифицированного пробиотиком. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2022;21(1): 57-61.
41. Янушевич О. О., Царев В. Н., Балмасова И. П. Первый опыт применения отечественного диагностического набора генетических праймеров для выявления нового пародонтопатогена *Filifactoralocis* и его ассоциации с *Porphyromonas gingivalis*. Клиническая лабораторная диагностика. 2022;67(12):744-748.
42. Govindasamy R., Periyasamy S., Narayanan M. The influence of nonsurgical periodontal therapy on the occurrence of adverse pregnancy outcomes: A systematic review of the current evidence. J. of Indian society of Periodontol. 2020;24 (1): 7-14.
43. Johnson A., Kong F., Miao S. Therapeutic effects of antibiotics loaded cellulose nanofiber and κ-carrageenan oligosaccharide composite hydrogels for periodontitis treatment. Sci. Rep. 2020;10:9.
44. Sekundo C., Langowski E., Kilian S., Wolff D., Zenthöfer A., Frese C. Association of Dental and Prosthetic Status with Oral Health Related Quality of Life in Centenarians. Int J Environ Res Public Health. 2021;18 (24):13219.
45. Singh M., Teles F., Uzel N., Papas A. Characterizing Microbiota from Sjögren's Syndrome Patients. JDR Clin. Transl. Res. 2020; 2380084420940623, doi:10.1177/2380084420940623.
46. Yeung C. Dental antimicrobial stewardship. Br. Dent. J. 2021; 230:115-116.

References

1. Avduev I.S. Therapeutic aspects of diseases of the gastrointestinal tract and analysis of the range of medicines used for the treatment and prevention of diseases of the digestive system // Bulletin of Biomedicine and Sociology. 2022;7(3):80-84. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-3-80-84.
2. Akhmedbaeva S.S., Volkov A.G., Dikopova N.J., Paramonova I.A., Paramonov Yu.O. Ozone therapy and supersonic effects in the complex treatment of periodontitis. Russian Dental Journal. 2020;24 (2):74-78.
3. Balmasova I.P., Tsarev V.N., Yanushevich O.O., Mayev I.V., Mkrtumyan A.M., Arutyunov S.D. Microecology of periodontal disease. The relationship between local and systemic effects. Moscow: Practical Medicine. 2021;258 p. Access mode: <https://search.rsl.ru/ru/record/01010807313>.
4. Bebars A., Romano F., Giraudi M., Ortu V., Sekka I., Massano E., Mariani G.M., Aimetti M. Impact of stress on clinical outcomes of non-surgical periodontal therapy in patients with severe generalized periodontitis. Parodontologiya. 2021;26(1):28-32. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-28-32>.
5. Belyaev V.S., Chervinets V.M., Chervinets Yu. V. Grigoryants E.O., Leontieva A.V., Stulov N.M. Microbiota of the oral cavity of healthy people and patients with chronic generalized periodontitis. Problems of medical mycology. 2020;22(3):49. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/spособnost-k-adezii-mikrobioty-vydelennoy-u-zdorovyh-lyudey-i-bolnyh-hronicheskim-generalizovannym-parodontitom/viewer>.
6. Belyaev V.S., Chervinets V.M., Chervinets Yu. V., Kozlova E.A., Grigoryants E.O., Leontieva A.V., et al. The ability to adhere to microbiota isolated from healthy people and patients with chronic generalized periodontitis. Problems of medical mycology. 2020;22(3):49-50. Access mode: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44271624>.
7. Blinova A.V. Nanotechnology: the search for new solutions for preventive dentistry. Avicenna's Bulletin. 2021;23(1):78-84. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-1-78-84>.
8. Brusnitsyna E.V., Zakirov T.V., Gavrillov I.V., Kaminskaya L.A., Prikhodkin A.S., Savchenko G.D., Beda E.S. Clinical and biochemical parameters of the effectiveness a periodontal probiotic complex. Parodontologiya. 2020;25(3):225-230. (In Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-3-225-230>.
9. Vecherkina Zh. V., Chirkova N. V., Shalimova N. A., Morozov A. N., Popova T. A. Analysis of etiopathogenesis of dysbiosis in dentistry (literature review). Bulletin of new medical technologies. 2020;27(3):11-19.

10. VecherkinaZh. V., Shalimova N. A., Chirkova N. V., Popova T. A. Therapeutic and preventive measures of oral dysbiosis. Russian Science: goals and objectives: a collection of scientific papers based on the materials of the XXV International Scientific Conference. Yekaterinburg. 2021;19-21.
11. Galieva A.S., Davidovich N.V., Osmin A.S., Bazhukova T.A., Shagrov L.L., Bashilova E.N., Gagarina T.Y. Endoecology of the oral cavity and cytomorphological features of buccal epithelium in persons with inflammatory periodontal diseases. Human ecology. 2022;9(7): 471-480. doi: 10.17816/humeco106242.
12. Garaza N.N., Ilyina E.E., Garaza S.N., Khubaeva F.S., Grishilova E.N., Nekrasova E.F., Khubaev T.S., Khachaturov S.S. Noninvasive methods of treatment of gingivitis and periodontitis of mild severity. Russian Dental Journal. 2020;24(1):61-64.
13. Gontarev S.N., Gontareva I.S., Davtyan R.A., Mustafa Ya., Sumchenko Y.S. Modern methods of periodontitis treatment (literature review). Bulletin of new medical technologies. Electronic edition. 2020; 14 (5):8-16.
14. Davidovich N.V., Kukalevskaya N.N., Bashilova E.N., Bazhukova T.A. Basic principles of the evolution of antibiotic resistance in bacteria. Clinical laboratory diagnostics.2020.6(65):387-393. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-6-387-393>.
15. Dzyuba E.V., Nagaeva M.O. Parameters of the treatment adherence in periodontal patients. Parodontologiya. 2021;26(1):38-42. (InRuss.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-38-42>.
16. Dobrikova V.V., Popova O.V., Yurkevich A.V., Lemeshchenko O.V., Ushnitsky I.D. Medical and psychological aspects of teaching children hygienic oral care skills. Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2021;78(2):88-92.DOI 10.19163/1994-9480-2021-2(78)-88-92. EDN BZMXJK.
17. Eremin A.V., Lepilin A.V., Lipatova T.E., Kvetnoy I.M. Chronic generalized periodontitis and coronary heart disease: morphofunctional relationships. Russian Dental Journal. 2020;24(4):219-224.75.
18. Ivanov A.V., Ushnitsky I.D., Yurkevich A.V., Mikhilchenko D.V., Ivanova A.A., Unusyan O.S., Yavorskaya T.E. Characteristics of risk factors for the formation and development of pathological processes of periodontal tissues of an inflammatory and destructive nature in the population living in conditions The North // Yakut Medical Journal. 2020;71(3):92-95. DOI 10.25789/YMJ.2020.71.24. – EDN BRELEG.
19. Iordanishvili A.K., Guk V.A., Golovko A.A. Complex treatment of periodontitis: patient's reaction to the therapy. Parodontologiya. 2020;25(2):97-100. (InRuss.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-2-97-100>.
20. Kerimkhanov K.A., Iordanishvili A.K. Assessment of the psychological state of patients in the process of adaptation to removable dentures and ways to optimize it. Russian Dental Journal. 2022;26(4):331-336. <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2022-26-4-331-336>.
21. Kopytov A.A., Leontiev V.K. Evolutionarily determined morphological changes that predetermine periodontal disease. Parodontologiya. 2022;27(1):13-19. (InRuss.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-13-19>.
22. Kunavina K.A., Opravin A.S., Soloviev A.G., Harkova O.A., Davidovich N.V. Condition of the tongue, periodontal and immune statuses in men with alcohol dependence syndrome. Parodontologiya. 2021;26(1):52-57. (InRuss.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-52-57>.
23. Lhasaranova I. B., Pinelis Yu.I., Ushnitsky I.D. The state of the hemostasis system in patients with chronic generalized periodontitis of moderate severity with alternative treatment methods. Yakut Medical Journal.2021;73(1):29-33. DOI 10.25789/YMJ.2021.73.08. – EDN ZMQIZE.
24. Lyubomirskiy G.B., Redinova T.L. Microcirculatory changes in periodontal tissues of patients with periodontitis in the dynamics of physical therapy. Parodontologiya. 2020;25(1):63-70. (InRuss.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-1-63-70>
25. Matveeva E.V., Antonova I.N., Kipchuk A.V. The effect of comorbidities on periodontal and hygiene indices, and oral fluid mineral composition. Parodontologiya. 2023;28(1):67-74. (InRuss.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-28-1-67-74>
26. Neyzberg D.M., Orekhova L.Yu., Loboda E.S., Silina E.S. Candida spp. and Actinomyces spp. infections as a probable reason for resistance to periodontal therapy. Parodontologiya. 2022;27(1):61-73. (InRuss.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-61-73>.

27. Ovcharenko E.S., Elichev V.V., Risovannij S.I., Aksenova T.V., Melekhov S.V., Bagdasaryan N.P. The role of probiotics in correction of microbiocenosis and cytokine balance of the oral cavity of patient with chronic inflammatory disease of periodont. *Parodontologiya*. 2020;25(4):323-330. (In Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-323-330>.
28. Opravin A.S., Galieva A.S., Davidovich N.V., Spiricheva E.P., Polivanaya E.A., Bazhukova T.A. Periodontal pathogens and antibiotic resistance genes in individuals with chronic generalized periodontitis. *Parodontologiya*. 2023;28(1):39-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-28-1-39-47>.
29. Orekhova L.Yu., Loboda E.S., Atrushkevich V.G., Kosova E.V., Vashneva V.Yu., Petrov A.A. Relevance of non-steroidal anti-inflammatory drugs in periodontology. *Parodontologiya*. 2021;26(3):211-222. (In Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-3-211-222>.
30. Orekhova L.Yu., Loboda E.S., Kosova E.V., Vashneva V.Yu., Petrov A.A. Topical antibiotic therapy in periodontology. *Parodontologiya*. 2020;25(3):217-223. (In Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-3-217-223>.
31. Orekhova L.Yu., Musaeva R.S., Loboda E.S., Grinenko E.V., Chuprinina A.V., Ryazantseva E.S. Analysis of anti-inflammatory toothpastes efficiency among patients with diabetes mellitus and chronic generalized periodontitis. *Parodontologiya*. 2020;25(1):47-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-1-47-53>.
32. Pinelis I.S., Pinelis Yu.I., Malezhik M.S., Ushnitsky I.D. Indicators of innate and adaptive immunity in chronic generalized periodontitis in elderly and senile patients. *Yakut Medical Journal*. 2020;169(1):63-67. DOI 10.25789/YMJ.2020.69.15. – EDN REBJQP.
33. Plutakhina A. A., Chirkova N. V., Veчеркина Zh. V., Zyablov N. I., Mamontova A.M. Analysis of modern diagnostic methods for inflammatory periodontal diseases. *The International United Academy of Sciences*. 2018;3:61-64.
34. Plyaskina E.S., Petrova A.M. The role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory periodontal tissue diseases. (Literature review). *Actual problems of pathophysiology: scientific and practical conference with international participation*. 2020;97-100. Access mode: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44377141>.
35. Tachalov V.V., Kudryavtseva T.V., Orekhova L.Yu., Loboda E.S., Bergman E.D., Berezkina I.V., Oksas N.S. Age and social identity as factors influencing adherence to oral care among dental patients. *Parodontologiya*. 2022;27(3):234-241. (In Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-3-234-241>.
36. Unusyan O.S., Ushnitsky I.D., Akhremenko Ya.A., Komzin K.V., Varzhapetyan T.S., Unusyan L.S. Etiological and pathogenetic characteristics, treatment and prevention of inflammatory periodontal diseases. *Yakut Medical Journal*. 2022;78(2):36-41. DOI 10.25789/YMJ.2022.78.09. EDN WQMFWA.
37. Ushnitsky I.D., Ivanov A.V., Ivanova A.A., Yurkevich A.V., Seidalova E.M., Novogodin A.A. Clinical and epidemiological characteristics of pathological processes of periodontal tissues of an inflammatory and destructive nature. *Yakut Medical Journal*. 2018;61(1):83-86. DOI 10.25789/YMJ.2018.61.25. EDN YTHIDZ.
38. Chervinets V.M., Chervinets Yu.V., Leontieva A.V., Kozlova E.A., Stulov N.M., Belyaev V.S., et al. The microbiome of the oral cavity in patients with periodontitis, adhesive and biofilm-forming properties. *Clinical laboratory diagnostics*. 2021;66(1):45-51. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2021-66-1-45-51>.
39. Chirkova N. V., Veчеркина Zh. V., Andreev N. A., Plutakhina A. A. Toxicological experimental study of the use of synbiotic suspension and gum gel modified with probiotic in white rats. *Bulletin of new medical technologies*. 2022;1:107-113.
40. Chirkova N. V., Veчеркина Zh. V., Popova T.A., Plutakhina A. A., Chirkova K.E. Study of clinical manifestations in patients with chronic catarrhal gingivitis in the dynamics of complex treatment using synbiotic and gum gel modified with probiotic. *System analysis and management in biomedical systems*. 2022;21(1): 57-61.
41. Yanushevich O. O., Tsarev N., Balmasova I. P. The first experience of using a domestic diagnostic set of genetic primers to identify a new periodontopathogen *Filifactoralocis* and its association with *Porphyromonas gingivalis*. *Clinical laboratory diagnostics*. 2022;67(12):744-748.
42. Govindasamy R., Periyasamy S., Narayanan M. The influence of nonsurgical periodontal therapy on the occurrence of adverse pregnancy outcomes: A systematic review of the current evidence. *J. of Indian society of Periodontol*. 2020;24 (1): 7-14.

43. Johnson A., Kong F., Miao S. Therapeutic effects of antibiotics loaded cellulose nanofiber and κ-carrageenan oligosaccharide composite hydrogels for periodontitis treatment. *Sci. Rep.* 2020;10:9.
44. Sekundo C., Langowski E., Kilian S., Wolff D., Zenthöfer A., Frese C. Association of Dental and Prosthetic Status with Oral Health Related Quality of Life in Centenarians. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18 (24):13219.
45. Singh M., Teles F., Uzel N., Papas A. Characterizing Microbiota from Sjögren's Syndrome Patients. *JDR Clin. Transl. Res.* 2020; 2380084420940623, doi:10.1177/2380084420940623.
46. Yeung C. Dental antimicrobial stewardship. *Br. Dent. J.* 2021; 230:115-116.

Сведения об авторах

УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич – доктор мед. наук, профессор медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К.Аммосова. Адрес: г. Якутск, ул. Кулаковского 42/2. E-mail: incadim@mail.ru. Контактный телефон: 89241708940.

USHNITSKY Innokenty Dmitrievich – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: Yakutsk, ul. Kulakovskogo, 42/2. E-mail: incadim@mail.ru. Contact phone number: +79241708940.

ИВАНОВА Айталиа Алексеевна – старший преподаватель медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К.Аммосова. Адрес: г. Якутск, ул. Кулаковского 42/2. E-mail: aitalinalex@mail.ru. Контактный телефон: 89142258715.

IVANOVA Aitalina Alekseevna – Senior Lecturer, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: Yakutsk, ul. Kulakovskogo, 42/2. E-mail: aitalinalex@mail.ru. Contact phone number: +79142258715.

УНУСЯН Онук Саркисович – канд. мед. наук, доцент медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К.Аммосова. Адрес: г. Якутск, ул. Кулаковского 36. E-mail: onikunusyan@gmail.com. Контактный телефон: 89141033278.

UNUSYAN Onik Sarkisovich – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: Yakutsk, ul. Kulakovskogo, 36. E-mail: onikunusyan@gmail.com. Contact phone number: +79141033278.

НЕУСТРОЕВА Майя Николаевна – студентка 4 курса медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К.Аммосова. Адрес: г. Якутск, ул. Кулаковского 42/2. E-mail: aitalinalex@mail.ru. Контактный телефон: 89141626941.

NEUSTROEVA Maya Nikolaevna – 4th-year student, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: Yakutsk, ul. Kulakovskogo, 42/2. E-mail: aitalinalex@mail.ru. Contact phone number: +79141626941.

— МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ —

УДК 612.821

*Степанова Г.К., Егоров В.В.***ЛОНГИТУДИНАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ МОЗГА У СТУДЕНТОВ**

Аннотация. Успешность адаптации студентов к учебному процессу в вузе во многом определяется особенностями латеральной специализации полушарий мозга. При этом, возможна изменчивость функционального взаимодействия полушарий, для обеспечения оптимального уровня адаптации в меняющихся условиях. Исследовалась динамика функциональной асимметрии мозга (ФАМ) у студентов-медиков младших курсов в разные годы (2015-2022 гг.). Обследованные 194 студента-якута 1-2 курсов мединститута СВФУ 18 – 23 лет разделены на 4 группы по годам и подгруппы: пишущие левой рукой и пишущие правой рукой. Определяли профиль латерального фенотипа головного мозга и степень асимметрии с помощью коэффициентов асимметрии (Ка). Для оценки Ка находили средние и квартильные значения. При сравнении межгодовых значений Ка использовался непараметрический, ранговый метод Вилкоксона. У праворуких за 7 лет выявлено увеличение студентов, с правшеством руки на 25 %, а ноги на 12,3 %. Вместе с повышением правшества руки и ноги увеличилось среднее Ка, а его квартильные значения значительно сместились вправо. К 2022 г. у праворуких снизилась на 20 % доля правоглазых и снизилось до -0,05 среднее Ка. Произошел сдвиг первого квартиля Ка до -1, что соответствует симметрии глаз. У леворуких за 7 лет снизилось левшество руки на 22,6 %, ноги – на 42,2 %. Уменьшилось среднее Ка руки и ноги, устанавливается симметрия ноги и значительно отклоняется третий квартиль в положительную сторону. Снижается встречаемость доминирующего левого глаза к 2022 г. на 38,1 % относительно 2015 г. Снижение встречаемости левшества глаза сопровождается уменьшением как средних, так и медианных значения Ка, что свидетельствует о симметричности функции этого органа у леворуких в конце семилетнего периода. Лонгитудные исследования функциональной асимметрии мозга у студентов – медиков младших курсов свидетельствуют о тенденции к доминированию левого полушария, что должно способствовать повышению уровня развития когнитивных функций и улучшить адаптивные возможности студентов в учебной деятельности.

Ключевые слова: функциональная асимметрия мозга, коэффициент асимметрии, динамичность полушарного доминирования, студенты-якуты.

*Stepanova G.K., Egorov V.V.***A LONGITUDINAL STUDY OF FUNCTIONAL BRAIN ASYMMETRY IN STUDENTS**

Abstract. The success of students' adaptation to the educational process at a university is largely determined by the characteristics of the lateral specialization of the cerebral hemispheres. At the same time, variability in the functional interaction of the hemispheres is possible to ensure an optimal level of adaptation in changing conditions. The dynamics of functional brain asymmetry (FBA) was studied in junior medical students in different years (2015–2022). The examined 194 Yakut students of 1st–2nd years of the Institute of Medicine, NEFU, 18–23 years old, were divided into 4 groups by year and subgroups: those writing with their left hand and those writing with their right hand. The profile of the lateral phenotype of the brain and the degree of asymmetry were determined using asymmetry coefficients (Ka). To estimate Ka, the mean and quartile values were found. When comparing interannual Ka values, the nonparametric Wilcoxon rank method was used. Over 7 years, an increase in right-handedness and right-footedness in students was revealed, with right-handedness by 25 %, and right-footedness by 12.3 %. Along with the increase in right-handedness and right-footedness, the average Ka increased, and its quartile values shifted significantly to the right. By 2022, the proportion of right-eyed people among right-handed people decreased by 20 % and the average Ka decreased to -0.05. There was a shift in the first quartile of Ka to -1, which corresponds to the symmetry of the eyes. In left-handed people, over 7 years left-

handedness decreased by 22.6 %, and left-footedness – by 42.2 %. The average Ka of the arms and legs decreased, the symmetry of the leg was established and the third quartile significantly deviated in the positive direction. The incidence of the dominant left eye decreased by 2022 by 38.1 % compared to 2015. The decrease in the incidence of left-eyedness is accompanied by a decrease in both the average and median values of Ka, which indicates the symmetry of the function of this organ in left-handed people at the end of the seven-year period.

Conclusions: Longitudinal studies of functional brain asymmetry in junior medical students indicate a trend towards dominance of the left hemisphere, which should help increase the level of development of cognitive functions and improve the adaptive capabilities of students in educational activities.

Keywords: functional asymmetry of the brain, asymmetry coefficient, hemispheric dominance dynamics, Yakut students.

Введение

Интерес к изучению феномена асимметрии больших полушарий мозга человека со стороны биологов, медиков и педагогов не ослабевает в связи с его ролью в становлении процессов адаптации к меняющимся условиям существования. Множество работ посвящено изучению способности студентов адаптироваться к учебному процессу в зависимости от профиля их ФАМ. Приспособление к структуре высшей школы, новым формам и методам обучения более успешно складывается у праворуких студентов относительно леворуких [1, 2, 3]. Другие же авторы указывают на достаточные резервы адаптации у правополушарных студентов [4, 5, 6]. Функциональное взаимодействие полушарий мозга носит динамический характер, что позволяет обеспечивать оптимальный уровень адаптации организма в меняющихся условиях среды [6, 7, 8, 9, 10].

Учет индивидуального профиля функциональной асимметрии мозга у студентов-якутов имеет практическую значимость, так как в немалой степени определяет резервные возможности адаптации, как к действию экологических факторов (экстремальный климат), так и социальных (учебная деятельность).

Целью работы явилось изучение динамики полушарного доминирования у студентов младших курсов мединститута СВФУ в разные годы исследования (2015-2017-2019-2022 гг.).

Материалы и методы исследования

В обследовании приняли участие 194 практически здоровых студентов-якутов 1-2 курсов обоего пола (юношей $n=74$, девушек $n=120$) мединститута СВФУ 18 – 23 лет. Для изучения динамики функциональной асимметрии мозга были сформированы последовательно, с интервалом в 2-3 года 4 группы студентов. Каждая группа состояла из двух подгрупп: пишущие левой рукой и пишущие правой рукой.

Профиль латерального фенотипа определяли с помощью функциональных проб по четырем признакам: ведущие рука, нога, ухо, глаз [1]. Степень выраженности асимметрии устанавливали с помощью коэффициентов моторной и сенсорной асимметрии (Ka) [4]. У всех обследуемых было получено добровольное информированное согласие на участие в исследованиях. Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием программы MS Excel. Для количественной оценки Ka находили как средние, так и квартильные значения, учитывая асимметрию распределения. При сравнении межгодовых значений Ka использовался непараметрический, ранговый метод Вилкоксона, что позволило выявить значимые различия между отдельными годами.

Результаты и их обсуждение

Изучение динамики распространенности правшества моторных признаков у студентов, пишущих правой рукой, выявило, что за 7 лет увеличилось количества лиц, выполняющих большую часть мануальных действий правой рукой на 25 % (табл. 1). При этом количество амбидекстров уменьшилось на 27,3 %. Также увеличилась встречаемость лиц с правшеством ноги на 13,2 %. Вместе с повышением распространенности правшества руки и ноги усилилась степень

выраженности доминирования правшества. Средние величины Ка этих моторных признаков увеличились в 2019 г. и в 2022 г. по сравнению с предыдущими годами (рис. 1).

Таблица 1 – Распределение право- и леворуких студентов по профилю асимметрии отдельных органов в разные годы обследования, n, %

Год	n	Прав	Амби	Лев	Прав	Амби	Лев
Моторные признаки праворуких							
		Рука			Нога		
2015	20	10 (50)	10 (50)	0	16 (80)	0	4 (20)
2017	19	9 (47,3)	8 (42,1)	2 (10,6)	15 (79)	2 (10,5)	2 (10,5)
2019	32	17 (53,1)	12 (37,5)	3 (9,4)	29 (90,6)	2 (6,3)	1 (3,1)
2022	44	33 (75)	10 (22,7)	1 (2,3)	41(93,2)	3 (6,8)	0
Сенсорные признаки праворуких							
		Ухо			Глаз		
2015	20	10 (50)	2 (10)	8 (40)	9 (45)	7 (35)	4 (20)
2017	19	12 (63)	3 (15,8)	4 (21,2)	9 (47,4)	8 (42,1)	2 (10,5)
2019	32	20 (62,5)	5 (15,6)	7 (21,9)	12 (37,5)	15 (46,9)	5 (15,6)
2022	44	21 (47,7)	11 (25)	12 (27,3)	11 (25)	19 (43,2)	14 (31,8)
Моторные признаки леворуких							
		Рука			Нога		
2015	14	9 (64,3)	5 (35,7)	0	10 (71,4)	2 (14,3)	2 (14,3)
2017	18	9 (50)	8 (44,4)	1 (5,6)	8 (44,4)	4 (22,3)	6 (33,3)
2019	23	12 (52,2)	8 (34,8)	3 (13,0)	8 (34,8)	7 (30,4)	8 (34,8)
2022	24	10 (41,7)	10 (41,7)	4 (16,6)	7 (29,2)	8 (33,3)	9 (37,5)
Сенсорные признаки леворуких							
		Ухо			Глаз		
2015	14	8 (57,2)	3 (21,4)	3 (21,4)	10 (71,4)	4 (28,6)	0
2017	18	12 (66,6)	3 (16,7)	3 (16,7)	10 (55,5)	7 (38,9)	1 (5,6)
2019	23	13 (56,6)	5 (21,7)	5 (21,7)	9 (39,1)	8 (34,8)	6 (26,1)
2022	24	15 (62,5)	5 (20,8)	4 (16,7)	8 (33,3)	12 (50,0)	4 (16,7)

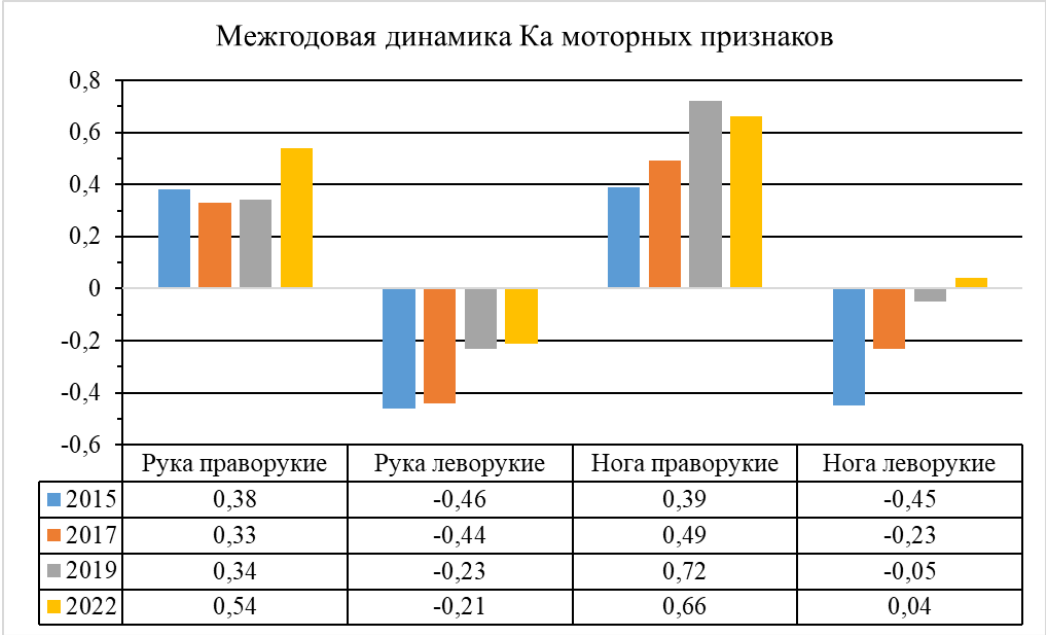


Рис. 1. Межгодовая динамика средних значений Ка моторных признаков

Помимо средних значений Ка находили квартильные значения этого коэффициента, которые значимо сместились в правую сторону как для руки, так и для ноги. (табл. 2).

В таблице 1 представлена динамика межгодовой встречаемости сенсорных признаков у праворуких. Доля лиц с правшеством уха существенных изменений не претерпела. Встречаемость правоглазия с 2015 г., к 2022 г. снизилась на 20 %. В то же время к 2022 г. на 11,8 % повысилась встречаемость праворуких с ведущим левым глазом.

Также снизилась степень правшества глаза: в 2022 г. средняя величина Ка снизилась до отрицательных значений (- 0,05) относительно 2015 г., что соответствует симметрии глаза (рис. 2). Непараметрический способ анализа значений Ка показал, что симметрия глаза у праворуких произошла за счет сдвига первого квартиля в сторону отрицательных значений при неизменности значений третьего квартиля (табл. 2).

Таблица 2 – Межгодовая динамика Ка моторных и сенсорных признаков у право- и леворуких студентов

Орган	Обследованные группы				Уровень значимости различий между группами, Р					
Праворукие										
	2015 г (1) n = 20	2017 г (2) n = 19	2019 г (3) n = 32	2022 г (4) n = 44	1-2	2-3	3-4	1-3	1-4	2-4
Рука	0,60 (0,20; 0,60)	0,20 (0,20; 0,60)	0,60 (0,00; 0,60)	0,60 (0,50; 1,00)	0,10	0,11	0,000	0,009	0,000	0,000
Нога	0,55 (0,20; 0,60)	0,50 (0,13; 1,00)	0,75 (0,50; 1,00)	0,50 (0,50; 1,00)	0,54	0,001	0,005	0,005	0,013	0,003
Ухо	0,20 (-0,20; 1,00)	0,50 (0,00; 0,75)	0,50 (0,00; 1,00)	0,00 (-0,50; 1,00)	0,27	0,13	0,61	0,31	1,00	0,31
Глаз	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (-1,00; 1,00)	0,02	0,40	0,23	0,046	0,42	0,76
Леворукие										
	2015 г (1) n = 14	2017 г (2) n = 18	2019 г (3) n = 23	2022 г (4) n = 24	1-2	2-3	3-4	1-3	1-4	2-4
Рука	-0,60 (-0,20; -0,60)	-0,60 (-0,20; -0,60)	-0,20 (-0,60; 0,20)	-0,20 (-0,60; 0,20)	0,11	0,028	0,27	0,021	0,027	0,036
Нога	-0,50 (-0,05; -0,90)	0,00 (-0,75; 0,25)	0,00 (-0,50; 0,50)	0,00 (-0,50; 0,50)	0,072	0,43	0,48	0,19	0,002	0,42
Ухо	-0,27 (0,00; -1,00)	-1,00 (-1,00; -0,17)	-0,50 (-1,00; 0,25)	-0,63 (-1,00; 0,00)	0,61	0,76	0,76	0,27	0,40	0,54
Глаз	-1,00 (-1,00; -1,00)	-0,50 (-1,00; 0,00)	0,00 (-1,00; 0,50)	0,00 (-1,00; 0,00)	0,000	0,19	0,046	0,000	0,000	0,31

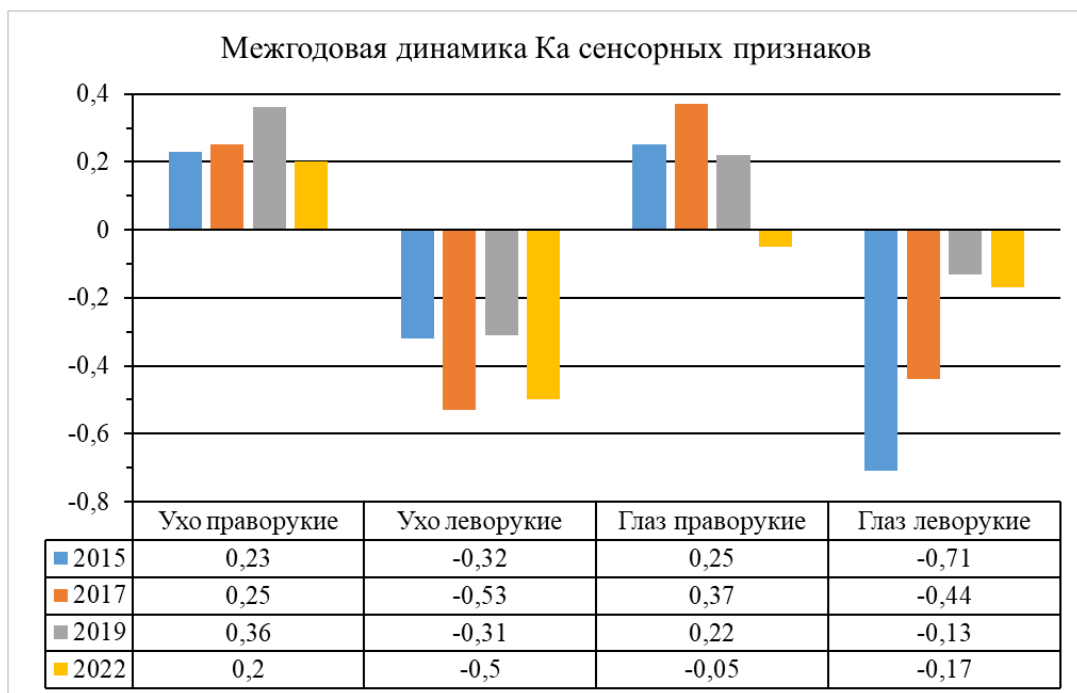


Рис. 2. Межгодовая динамика средних значений Ка сенсорных признаков

Прослежена распространенность левшества в моторной сфере у студентов, пишущих левой рукой за 7 лет. За указанный период времени произошло снижение левшества руки – на 22,6 %, ноги – на 42,2 % (табл. 1). Одновременно среди студентов, пишущих левой рукой, увеличилось количество лиц (до 16,7 %), выполняющих большую часть мануальных проб правой рукой, то есть возросла представленность моторных центров в левом полушарии.

На протяжении всего периода наблюдений происходит снижение встречаемости левшества ноги, что сопровождается повышением распространенности как амбидекстрии (на 19 %), так и правшества (на 23,2 %) этой конечности.

Снижению встречаемости левшества руки сопутствует уменьшение средней величины Ка, показанной на рисунке 1. Снижение левшества руки подтверждается результатами непараметрического анализа, показавшего значимое отклонение третьего квартиля в положительную сторону. Снизилось и среднее значение Ка левой ноги, а, начиная с 2017 г. установилась симметрия ног (табл. 2).

Изучена динамика распространенности сенсорной асимметрии у леворуких студентов (табл. 1). Со стороны слухового анализатора: встречаемость левоухости за годы исследований не меняется, также без изменений остаются и значения Ка. В то же время, отмеченная высокая встречаемость доминирующего левого глаза в 2015 г. (71,4 %), начиная с 2017 г. постепенно снижается до 33,3 % в 2022 г. Одновременно повышается встречаемость амбидекстральности и правшества глаза (табл. 1). Снижение встречаемости левшества глаза сопровождается уменьшением уровня его выраженности: в 2019 г. и в 2022 г. как по средним, так и по медианным значения Ка, что свидетельствуют о симметричности функции этого органа у леворуких в конце исследованного семилетнего периода.

Успешность учебной деятельности во многом определяется соотношением степеней функциональной активности полушарий мозга [7]. Изучение роли функциональной асимметрии мозга в адаптации студентов-медиков младших курсов к учебному процессу позволило установить, что образовательный стресс приводит к смене полушарной активности [6]. Авторы

полагают, что недостаточность энергетических резервов левого полушария пополняется более интенсивной правополушарной активностью. Вышеизложенные результаты наших исследований динамики моторных и сенсорных признаков у право- и леворуких студентов на протяжении 7 лет выявили изменения в латеральной организации мозга. У праворуких лиц изменения проявились в усилении доминирования моторных центров левого полушария и одновременно в снижении доминирования центров зрительного анализатора данного полушария. В литературе имеются данные о том, что при преподавании точных дисциплин адаптация к учебной деятельности наиболее благоприятно складывается у студентов, латеральная организация мозга которых проявляется в усилении моторного правшества в сочетании с усилением сенсорного левшества [11, 12]. За рассматриваемый период времени изменения в функциональной организации мозга произошли и у леворуких. В 2022 г., по сравнению с предыдущими годами, снизилось число лиц с левыми моторными признаками и увеличилось число лиц с симметричными и с правыми признаками в зрительной сфере, что свидетельствует о тенденции к доминированию левого полушария как в моторной, так и в сенсорной сферах. Наблюдаемая динамика признаков моторной и сенсорной асимметрии возможно связана с переходом на дистанционное обучение с весны 2020 г., в связи с пандемией коронавирусной инфекции, когда снизилась компонента наглядного восприятия учебного материала (отсутствие возможности проведения экспериментов). Акцент преподавания делался на вербально-логический механизм мышления студентов.

Заключение

За 7 лет наших исследований у праворуких студентов усиливается доминирование левого полушария в осуществлении моторных функций и одновременно усиливается доминирование правого полушария в осуществлении сенсорной функции глаза. Аналогичная динамика функциональной асимметрии мозга характерна для студентов с высоким уровнем развития когнитивных функций. У леворуких нами выявлено усиление влияния моторных центров и сенсорных центров глаза левого полушария. Обнаруженные нами изменения латеральной организации мозга у студентов-медиков младших курсов служат основанием для предположения о тенденции к доминированию левого полушария, что способствует повышению уровня развития когнитивных функций и улучшению адаптивных возможностей студентов в учебной деятельности. Наше исследование подтверждает динамичный характер латерализации мозговой функции. Выявленная нами тенденция к левополушарному доминированию мозга оправдана, так как преподавание фундаментальных дисциплин медицины у студентов младших курсов медвуза строится на логико-вербальных схемах, развивающих левое полушарие.

Литература

1. Брагина Н.Н. Функциональная асимметрия человека / Н.Н. Брагина, Т.А. Доброхотова. – М.: Медицина, 1988. – 201 с.
2. Меерзон Т. И. Функциональная асимметрия мозга и адаптация студентов к учебному процессу / Т.И. Меерзон, Е.Е. Лутовина // Проблемы современного педагогического образования. – 2018. – № 59-2. – С. 221-224.
3. Булычева Е.В. Функциональная организация когнитивной деятельности учащихся старшего школьного возраста, обусловленная типом межполушарной асимметрии головного мозга / Е.В. Булычева, О.М. Жданова, И.А. Сетко // Тихоокеанский медиц. ж. – 2021. – № 3(85). – С. 49-54.
4. Леутин В.П. Функциональная асимметрия мозга: мифы и действительность / В.П. Леутин, Е.Н. Николаева. – СПб.: Речь, 2008. – 368 с.
5. Погонишева И.А. Влияние полушарной организации мозга на процессы адаптации студентов северного вуза / И.А. Погонишева, Д.А. Погонишев // Вестник Нижневартского государственного университета. – 2017. – № 4. – С. 100- 104.

6. Куликов В.Ю. Роль функциональной межполушарной асимметрии в психофизиологической адаптации студентов / В.Ю. Куликов, Л.К. Антропова // Сиб. мед. вестн. 2021. № 4. С. 57–65. DOI: 10.31549/2541-8289-2021-4-57-65.
7. Визель Т.Г. Особенности функциональных ролей полушарий мозга и вопросы обучения / Т.Г. Визель // Педагогика. Вопросы теории и практики. – 2023. Т. 8. – Выпуск 5. – С. 539-546. <https://doi.org/10.30853/ped20230077>.
8. Фокин В.Ф. Стационарная и динамическая организация функциональной межполушарной асимметрии / В.Ф. Фокин, А.И. Баравова, Н.С. Галкина, Н.В. Пономарева, И.А. Шимко. // Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. М.: Научный мир, 2009. – С. 389-428.
9. Gotts S. J., Jo H. J., Wallace G. L. et al. Two distinct forms of functional lateralization in the human brain // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2013. – Т. 110. – № . 36. – P. E3435-E3444. <https://doi.org/10.1073/pnas.1302581110>
10. Guadalupe T., Zwiars M. P., Wittfeld K. et al. Asymmetry within and around the human planum temporale is sexually dimorphic and influenced by genes involved in steroid hormone receptor activity //Cortex. – 2015. – V. 62. – P. 41-55. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.07.015>
11. Витязь С.Н. Влияние направления подготовки на формирование функциональной асимметрии мозга студентов в период обучения в Кемеровском государственном сельскохозяйственном институте / С.Н. Витязь // От фундаментальной биологической науки к практике: сб. научн. трудов. – Казань: НОО «Профессиональная наука», 2017. – С. 4-15.
12. Лопатская Ж. Н. Определение индивидуальных профилей функциональной асимметрии головного мозга у студентов-медиков / Ж.Н. Лопатская, А.Н. Поборский // Психология. Психофизиология. – 2022. – Т. 15. – № . 3. – С. 80-90. DOI: 10.14529/jpps220308.

References

1. Bragina N.N. Funkcional'naya asimmetriya cheloveka. N.N. Bragina, T.A. Dobrohotova. M.: Medicina, 1988, 201 p.
2. Meerzon T.I. Funkcional'naya asimmetriya mozga i adaptatsiya studentov k uchebnomu processu. T.I. Meerzon, E.E. Lutovina // Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya. 2018, No. 59-2, pp. 221–224.
3. Bulychева E.V. Funkcional'naya organizatsiya kognitivnoj deyatel'nosti uchashchihhsya starshego shkol'nogo vozrasta, obuslovlennaya tipom mezhpolutsharnoj asimmetrii golovnogo mozga. E.V. Bulycheva, O.M. Zhdanova, I.A. Setko. Tihookeanskij medic. zh., 2021, No. 3(85), pp. 49–54.
4. Leutin V.P. Funkcional'naya asimmetriya mozga: mify i dejstvitel'nost'. V.P. Leutin, E.N. Nikolaeva. SPb.: Rech', 2008, 368 p.
5. Pogonysheva I.A. Vliyanie polusharnoj organizatsii mozga na processy adaptatsii studentov severnogo vuza. I.A. Pogonysheva, D.A. Pogonyshev. Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta, 2017. No. 4, pp. 100–104.
6. Kulikov V.Yu. The role of functional interhemispheric asymmetry in the psychophysiological adaptation of students. V.Yu. Kulikov, L.K. Antropova. Sib. med. vestn., 2021, No. 4, pp. 57–65. DOI: 10.31549/2541-8289-2021-4-57-65.
7. Fokin V.F. Stacionarnaya i dinamicheskaya organizatsiya funkcional'noj mezhpolutsharnoj asimmetrii. V.F. Fokin, A.I. Baravova, N.S. Galkina, N.V. Ponomareva, I.A. SHimko. Rukovodstvo po funkcional'noj mezhpolutsharnoj asimmetrii. M.: Nauchnyj mir, 2009, pp. 389–428.
8. Gotts S. J., Jo H. J., Wallace G. L. et al. Two distinct forms of functional lateralization in the human brain. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013, Vol. 110, No. 36, pp. E3435-E3444. <https://doi.org/10.1073/pnas.1302581110>
9. Guadalupe T., Zwiars M. P., Wittfeld K. et al. Asymmetry within and around the human planum temporale is sexually dimorphic and influenced by genes involved in steroid hormone receptor activity. Cortex, 2015, Vol. 62, pp. 41–55. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.07.015>

10. Vityaz' S.N. Vliyanie napravleniya podgotovki na formirovanie funkcional'noj asimmetrii mozga studentov v period obucheniya v Kemerovskom gosudarstvennom sel'skohozyajstvennom institute. S.N. Vityaz'. Ot fundamental'noj biologicheskoy nauki k praktike: sb. nauchn. trudov. Kazan': NOO «Professional'naya nauka», 2017, pp. 4–15.

11. Lopackaya ZH. N. Opredelenie individual'nyh profilej funkcional'noj asimmetrii golovnogogo mozga u studentov-medikov. ZH.N. Lopackaya, A.N. Poborskij. Psihologiya. Psihofiziologiya, 2022, Vol. 15, No. 3, pp. 80–90. DOI: 10.14529/jpps220308.

12. Vizek T.G. Features of the functional roles of the cerebral hemispheres and learning issues. Pedagogy. Theoretical and Practical Issues, 2023, Vol. 8, No. 5, pp. 539–546. <https://doi.org/10.30853/ped20230077>.

Сведения об авторах

СТЕПАНОВА Галина Касьяновна – доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии, МИ СВФУ. Электронный адрес: g_k_step@mail.ru. Телефон +79246612632

STEPANOVA Galina Kasyanovna – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: g_k_step@mail.ru. Phone: +79246612632

ЕГОРОВ Владимир Владимирович – студент МИ СВФУ. Электронный адрес: vovavanya2@mail.ru.

EGOROV Vladimir Vladimirovich – student, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: vovavanya2@mail.ru

**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 представляются в двух экземплярах. Размер рисунка – не менее 40х50 мм и не более 120х170 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 редколлегия.

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

№ 3(36) 2024

Технический редактор *Г.С. Соломонова*
Компьютерная верстка *Л.М. Винокурова*
Оформление обложки *П.И. Антипин*

Подписано в печать 30.09.2024. Формат 70x108/16.
Дата выхода в свет 30.09.2024.