

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

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

4 (37) 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.мед.н., профессор СВФУ

Члены редакционной коллегии серии:

Бурцева Т.Е., д.мед.н., доцент, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Винокурова М.К.*, д.мед.н., заместитель директора Научно-практического центра «Физиатрия», Якутск, Россия; *Воевода М.И.*, академик РАН, д.мед.н., профессор, директор ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; *Гольдерова А.С.*, д.мед.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Гржибовский А.М.*, д.мед.н., профессор, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; *Дмитренко Д.В.*, д.мед.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.мед.н., доцент, зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита, Россия; *Захарова Ф.А.*, д.мед.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Киселева Е.А.*, д.мед.н., заведующая кафедрой стоматологии общей практики ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Кемерово, Россия; *Кыльбанова Е.С.*, д.мед.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Коваленко Л.В.*, д.мед.н., профессор, директор медицинского института, СурГУ, Сургут, Россия; *Малов С.И.*, д.мед.н., доцент, проректор по научной работе, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Иркутск, Россия; *Малютина С.К.*, д.мед.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.мед.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, УО «Белорусский государственный медицинский университет», председатель экспертного совета ВАК № 4, Республика Беларусь; *Невзорова В.А.*, д.мед.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; *Николаева Т.Я.*, д.мед.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Петрова А.Г.*, д.мед.н., профессор, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия; *Пинелис И.С.*, д.мед.н., профессор, профессор кафедры хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия; *Попова Т.Е.*, д.мед.н., ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», зам. директора по научной работе, Якутск, Россия; *Романова А.Н.*, д.мед.н., директор, ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия; *Саввина Н.В.*, д.мед.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.мед.н., ведущий научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Симакова А.И.*, д.мед.н., доцент, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский гос. мед. университет» МЗ РФ, зав. каф. инфекционных болезней, Владивосток, Россия; *Слепцова С.С.*, д.мед.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Тимофеев Л.Ф.*, д.мед.н., профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Уиницкий И.Д.*, д.мед.н., профессор ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Чахов А.А.*, д.мед.н., доцент, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия; *Чижов Ю.В.*, д.мед.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.мед.н., профессор, в.н.с., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия; *Шнайдер Н.А.*, д.мед.н., профессор, в.н.с., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия; *Щепанкевич Л.А.*, д.мед.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: smnsvf@mail.ru

Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета

http://smnsvf.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"

4 (37) 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

Борисова Н.В.

НАУЧНАЯ ШКОЛА АКАДЕМИКА ПЕТРОВОЙ П.Г. 5

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Аргунова Е.Ф., Харабаева Е.М., Протопопова Н.Н., Кондратьева С.А., Ядреева О.В., Николаева С.А.

АНЕМИЯ ДАЙМОНДА-БЛЕКФЕНА С ТЯЖЕЛОЙ ПОСТРАНСФУЗИОННОЙ ПЕРЕГРУЗКОЙ ЖЕЛЕЗОМ 10

Винокурова К.Р., Иванов Н.Д., Митрофанский Д.С., Пиманкин Е.И., Трубачеева Т.С., Цыдендоржиева А.З., Малов С.И.

COVID-19 КАК НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ 18

Дмитриева Т.Г., Кожухова Ж.В., Суздалова В.П., Мамонтова С.М., Агаева Л.З.К.

АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ СЕРОТИПА W У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА 26

Загородняя Е.Б., Уиницкий И.Д., Юркевич А.В., Сувырина М.Б., Загородний А.С., Иванова О.П.

АКТИВНОСТЬ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЁМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА 35

Заморщикова О.М., Слепцова С.С., Слепцов С.С.

ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА D У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) 42

Попов А.Ф., Колпаков С.Л., Иванис В.А., Туманова Н.С., Бондарь Г.Н.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 52

Сыромятников Н.Н., Таппахов А.А., Давыдова Т.К., Конникова Э.Э., Хабарова Ю.И.

МУТАЦИЯ N49R ГЕНА SOD1 КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 60

Чижов Ю.В., Уиницкий И.Д., Казанцева Т.В., Михасько В.М., Непомнящий А.В., Хрушков И.Н., Карелова А.В., Чернявская С.А., Юркевич А.В., Хасанова К.В.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРЕДНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЗДОРОВЬЕ ВРАЧА-СТОМАТОЛОГА (системный обзор) 69

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Кочкина Е.О., Коновалова А.А., Верлан Н.В., Бессонова Л.О.

ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ ФАРМАКОНАДЗОРА ПРИ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП 79

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Нохсорова М.А., Борисова Н.В., Аммосова А.М.

НАРУШЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) 88

CONTENT

Borisova N.V.
SCIENTIFIC SCHOOL OF ACADEMICIAN PALMIRA PETROVA..... 5

CLINICAL MEDICINE

Argunova E.F., Kharabaeva E.M., Protopopova N.N., Kondratieva S.A., Yadreeva O.V., Nikolaeva S.A.
DIAMOND-BLACKFEN ANEMIA WITH SEVERE POSTTRANSFUSION
IRON OVERLOAD..... 10

*Vinokurova K. R., Ivanov N. D., Mitrofansky D. S., Pivfnkin E.I., Ttubacheeva T. S.,
Tsydendorzhieva A. Z., Malov S. I.*
COVID-19 AS A NOSOCOMIAL INFECTION..... 18

Dmitrieva T.G., Kozhuhova Zh.V., Suzdalova V.P., Mamontova S.M., Agaeva L.Z.K.
ATYPICAL COURSE OF THE GENERALIZED FORM OF MENINGOCOCCAL
INFECTION SEROTYPE W IN YOUNG CHILDREN (CLINICAL CASES) 26

Zagorodnya E.B., Ushnitsky I.D., Yurkevich A.V., Suvyrina M.B., Zagorodny A.S., Ivanova O.P.
THE ACTIVITY OF FREE RADICAL PROCESSES IN THE BLOOD SERUM
OF PATIENTS WITH LICHEN PLANUS..... 35

Zamorshchikova O. M., Sleptsova S. S., Sleptsov S. S.
COURSE OF CHRONIC HEPATITIS D IN THE INDIGENOUS POPULATION
OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA) 42

Popov A.F., Kolpakov S. L., Ivanis V.A., Tumanova N.S., Bondar G. N.
EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF ENTEROVIRUS MENINGITIS IN THE FAR EAST
OF THE RUSSIAN FEDERATION 52

Syromiatnikov N.N., Tappakhov A.A., Davydova T.K., Konnikova E.E., Khabarova Y.I.
H49R MUTATION OF THE SOD1 GENE AS A CAUSE OF PROGRESSIVE
MUSCULAR ATROPHY: A CLINICAL CASE 60

*Chizhov Yu.V., Ushnitsky I.D., Kazantseva T.V., Mikhasko V.M., Nepomnyashchy A.V.,
Khrushkov I.N., Karelova A.V., Chernyavskaya S.A., Khasanova K.V.*
CLINICAL CHARACTERISTICS OF INJURY PROFESSIONAL FACTORS, HEALTH IMPACT
OF THE DOMATOLOGY (systemic review) 69

PREVENTIVE MEDICINE

Kochkina E.O., Konovalova A.A., Verlan N.V., Bessonova L.O.
POSSIBILITIES OF EFFECTIVE INTERACTION IN THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM
AT REGISTERING UNDESIRABLE MEDICINAL REACTIONS IN SENIOR 79

PATIENTS HEALTH SCIENCES

Nokhsorova M.A., Borisova N.V., Ammosova A.M.
CONNECTIVE TISSUE DISORDERS AND METABOLIC CHANGES IN CHILDREN
LIVING IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA) 88

Борисова Н.В.

НАУЧНАЯ ШКОЛА АКАДЕМИКА ПЕТРОВОЙ П.Г.

Аннотация. Научные школы, являясь ядром научного сообщества, играют особую роль в формировании гражданского общества, представляют собой эффективную модель образования как трансляцию, помимо предметного содержания, культурных норм и ценностей научного сообщества от старшего поколения к младшему. Научная школа «Физиологические и медицинские аспекты здоровья различных групп населения в РС (Я)» – это пример организации междисциплинарных исследований, посвященных проблеме здоровья человека в экстремальных условиях Севера и его взаимодействию с экологией среды. Статья посвящена основоположнику научной школы, академику Академии наук Республики Саха (Якутия), доктору медицинских наук, профессору Петровой Пальмире Георгиевне.

Ключевые слова: научная школа, Север, Республика Саха (Якутия), исследования, междисциплинарные исследования, экология, медицина.

Borisova N.V.

SCIENTIFIC SCHOOL OF ACADEMICIAN PALMIRA PETROVA

Abstract. Being the core of the scientific community, scientific schools play a special role in the formation of civil society. In addition to purely subject content, a scientific school is essentially an effective model of education as a transmitter of cultural norms and values of the scientific community from the older to the younger generation.

The scientific school “Physiological and Medical Aspects of Health of Various Population Groups in the Sakha Republic (Yakutia)” is an example of organizing interdisciplinary research devoted to the problem of human health in the extreme conditions of the North and its interaction with the ecology of the environment. The article is dedicated to the founder of the scientific school, Academician of the Academy of Sciences of the Sakha Republic (Yakutia), Doctor of Medical Sciences, Professor Palmira Georgievna Petrova.

Keywords: scientific school, North, Sakha Republic of (Yakutia), research, interdisciplinary research, ecology, medicine.

Высшим достижением учёного является не только получение и анализ новых данных, но и их обобщение и, главное, своевременная практическая реализация. Достижение этого в современном мире возможно не гением-одиночкой, как в античном мире или в эпоху Средневековья, не простым сложением усилий узких специалистов, а синтезом новых знаний, полученных коллективом научной школы.

Создание и развитие научной школы академика Пальмиры Георгиевны Петровой стало важнейшим этапом в изучении здоровья населения, влияния экологических проблем на физиологические механизмы организма, внесло значительный вклад в научную и образовательную среду региона. Научная школа нацелена на комплексное изучение здоровья человека и определяющих его факторов, учитывая уникальные климатогеографические и экологические условия Якутии, а также многообразие проживающих на ее территории этнических групп с их социокультурными особенностями.

Предпосылки для появления научной школы были заложены первыми научными исследованиями, проводимыми в Якутии и направленными на изучение проблемы широко распространенных в то время краевых патологий [1]. В дальнейшем исследования обогатились изучением механизмов адаптации человека к особенностям проживания в условиях сурового Севера. Большую помощь в проводимых исследованиях оказали ведущие ученые СО РАМН под руководством академика В.П. Казначеева [2]. Со 2-ой половины XX века в республике

отмечается растущая потребность в системных исследованиях здоровья населения с акцентом на эколого-физиологические факторы [3]. В ответ на эти вызовы началась практика проведения совместных медико-экологических исследований и была заложена основа для создания единой междисциплинарной школы.

Так, многолетние экспедиционные и фундаментальные исследования позволили создать в медицинском институте научную школу «Физиологические и медицинские аспекты здоровья различных групп населения в РС (Я)».

Как свидетельствует опыт, зарождение и процветание научной школы чаще всего связаны с появлением талантливого, проявившего недюжинные способности лидера. Таким лидером, обладающим глубокими знаниями в области медицины и физиологии, стала Пальмира Георгиевна Петрова. Формирование самой школы было бы невозможным без ее таланта организатора, без ее практического опыта экспедиционных исследований, вне ее человеческих качеств и преданности идее. Основным направлением работы школы стало исследование влияния суровых природных условий, особенностей параметров космической погоды и биогеохимического состава среды обитания, влияния бурно развивающихся отраслей добывающей промышленности на здоровье человека, изучение адаптивных механизмов коренного и приезжего населения региона [3, 4].

Как руководитель Пальмира Георгиевна привнесла в работу научной школы высокий уровень научной методологии, стремясь интегрировать знания из различных дисциплин, она способствовала развитию в составе школы разных направлений [4, 5]. Этот специфический подход позволил лучше понять, как факторы среды влияют на здоровье, принять во внимание патофизиологические аспекты и разработать более эффективные медицинские интервенции.

Среди задач, стоявших перед руководителями направлений, были:

1. Проведение фундаментальных и прикладных исследований в области Арктической медицины с дальнейшим внедрением инновационных методов диагностики, клеточных технологий и лечения, с дальнейшим внедрением их в практическое здравоохранение;
2. Разработка согласованных подходов к профилактике и уменьшению распространенности основных хронических неинфекционных заболеваний, скрининг факторов риска с целью их коррекции у населения;
3. Изучение взаимосвязей между эколого-физиологическими условиями и состоянием здоровья, а также исследования адаптационных механизмов населения к экстремальным условиям среды обитания.

4. Обучение и привлечение молодежи к научным исследованиям в области здоровья человека.

Проведение фундаментальных исследований по изучению этиопатогенеза и особенностей течения заболеваний на Севере позволяют проводить раннюю диагностику, выявлять группы риска, разрабатывать и внедрять инновационные подходы к снижению заболеваемости у жителей северо-восточного региона страны [6]. В настоящее время сотрудниками научной школы проводятся исследования по эпидемиологии наследственных и врожденных заболеваний, изучению генетического профиля долголетия и созданию программы профилактики возрастной патологии, по выявлению возникновения патологических процессов на ранней стадии и наличия предрасположенности организма пациента к определенным видам заболеваний.

Важным направлением работы стали клинические исследования, посвященные заболеваниям, распространённым среди местного населения, таких как диабет, заболевания дыхательной системы и социально значимые болезни. Активное сотрудничество с медицинскими учреждениями региона позволяет переводить теоретические результаты в практические рекомендации для врачей [7, 8].

Результаты, полученные коллективом научной школы, послужили основой для разработки и внедрения в образовательный процесс специализированных элективных курсов с акцентом на региональные особенности. Проводимые исследовательские проекты позволили привлечь

к экспедиционным выездам, работам в научных лабораториях студентов, ординаторов, аспирантов и существенно расширить диапазон молодежных исследовательских работ.

За время существования научной школы установились многосторонние связи с ведущими российскими и зарубежными научными учреждениями для обмена опытом, а также для организации и проведения конференций разного уровня.

Участники научной школы активно публикуют результаты своих исследований в ведущих специализированных журналах, что позволяет повысить видимость и авторитет школы, сформировать базу для дальнейших научных изысканий. Так, за последние 3 года участники научной школы опубликовали 231 статью, в т.ч. в изданиях из перечня ВАК – 97, в изданиях из баз данных Web of science и Scopus – 117, 5 монографий, 1 федеральный учебник, получили 4 патента, свидетельства о госрегистрации.

Продолжаются проекты по разработке и внедрению здоровьесберегающих и медицинских технологий, обеспечивающих повышение качества жизни населения на Севере, медико-экологическому мониторингу состояния здоровья населения в зоне промышленного освоения Севера; исследования по разработке долгосрочных прогнозов демографического развития и сохранения здоровья населения РС (Я) [8, 9].

Перспективными направлениями научной деятельности являются клинико-генеалогическое и молекулярно-генетическое изучение наследственной и врожденной патологии у населения Республики Саха (Якутия), изучение молекулярно-генетических основ мультифакториальной и инфекционной патологии с разработкой методов диагностики и лечения, исследования в области персонализированной медицины, а также разработка и внедрение научно-обоснованных прогнозных моделей показателей здоровья населения. Факторы, связанные с промышленным освоением Арктики, диктуют о необходимости комплексной оценки состояния здоровья коренных народов Севера. Крайне актуальным остается изучение генетических детерминантов активации механизмов иммунорезистентности у человека при постоянном воздействии холода. Сотрудниками медицинского института СВФУ ведутся различные популяционные исследования, направленные на изучение состояния приспособительных механизмов, реакций дезадаптации как коренного, так и приезжего населения.

Молодое поколение школы, продолжая лучшие традиции своих наставников, предлагают инновационные проекты с использованием новых технологий в медицинских исследованиях и практике, такие как проект внедрения клеточных технологий для разработки индивидуализированной терапии против рака; «искусственной печени» для поддержания жизни пациентов с необратимыми процессами в период ожидания донорского органа; разработки биочипов для быстрого диагностического тестирования моногенных заболеваний в этнических популяциях; разработку медицинских экспертных систем на основе нейронных сетей для прогнозирования рисков развития заболеваний у населения Арктики и Субарктики. Доля молодых ученых в возрасте до 35 лет составляет практически 30 %.

Научная школа активно участвует в вовлечении местного населения, социальной среды и государственных органов в процесс исследований и их интерпретацию. Примером этому явились проекты «Научно-обоснованная оценка состояния здоровья населения, проживающего в бассейне рек Вилюй и Марха, с разработкой комплекса медико-социальных мероприятий по его оздоровлению», «Многофакторное исследование состояния здоровья коренного и пришлого населения РС (Я)», проведенный в рамках комплексных научных исследований Академии наук, проекты общественного заказа Республики Саха (Якутия) и многие другие.

Результатом работы академика Петровой П.Г. стало создание в университете уникальной научной школы, которая стала основой для дальнейших исследований в области экологии и медицины. Коллектив научной школы является исполнителем Государственного заказа МОН РФ, выполняет исследования по грантам РФФИ, РНФ, участвует в реализации мероприятий и проектов НОЦ «Север – территория устойчивого развития».

Общепринято считать, что школа состоялась, если имеется хотя бы два поколения учёных, работающих по ее программе. Научная школа возникает тогда, когда у ее основателя появляются последователи, ученики, которые «не за страх, а за совесть» работают над развитием идей основателя и сами становятся руководителями новых направлений. Сегодня научная школа академика Петровой широко представлена самыми разнообразными направлениями. Так, хорошо известны в Республике Саха и за ее пределами имена докторов наук Николаевой Т.Я., Кылбановой Е.С., Максимовой Н.Р., Слепцовой С.С., Степановой Г.К., Тобохова А.В., Захаровой Д.А., Гармаевой Д.К., Гурьевой А.Б., Гольдеровой А.С., Филипповой Р.Д., имеющих уже собственных учеников и последователей.

Особое внимание Пальмира Георгиевна уделяет подготовке новых кадров. Профессор активно работает со студентами и аспирантами, проводит семинары и конференции, направленные на развитие знаний и практических навыков у молодежи. Постоянно происходит процесс воспитания и привлечения молодых, способных кадров, увлеченных наукой, что, несомненно, способствует формированию сильной исследовательской среды и продолжению традиций школы.

В планах коллектива проведение фундаментальных исследований, связанных с активным долголетием, создание технологий продления жизни и предотвращения старения, внедрение новых диагностических тест-систем для ДНК-диагностики, дальнейшего развития клеточных технологий и тканевой инженерии [10].

Таким образом, сегодня научная школа «Физиологические и медицинские аспекты здоровья различных групп населения в РС (Я)» представляет собой важный элемент научно-образовательной инфраструктуры Якутии, способствуя углублению знаний о здоровье человека в специфических эколого-физиологических условиях. Без сомнения, научная школа академика Петровой Пальмиры Георгиевны стала важным центром, где пересекаются науки о жизни, здоровье и экологии, где обеспечен междисциплинарный подход к решению сложных задач современности. Через устойчивое развитие и интеграцию знаний эта школа продолжает вносить значительный вклад в общественное здоровье и улучшение качества жизни людей в Якутии, что имеет значение не только для региона, но и для всей страны.

Литература

1. Петрова П.Г. Экология, адаптация и здоровье. –М., 1996. –178 с.
2. Петрова П.Г., Воложин А.И. Экология человека в условиях Севера: (Якутия, Республика Саха). – М., 1996. –181 с.
3. Петрова П.Г., Борисова Н.В., Слепцова С.С. О роли комплексных академических экспедиций в социально-экономическом развитии Якутии (на примере медико-экологических исследований) // Наука и техника в Якутии, 2018. – № 1 (34). – С. 3 – 10.
4. Петрова П.Г. Эколого-физиологические аспекты адаптации человека к условиям Севера. Якутск: Дани АлмаС, 2011. – 272 с.
5. Тимофеев Л.Ф., Петрова П.Г., Борисова Н.В., Тимофеев А.Л. Здоровье населения в отдельных населённых пунктах вилюйской группы районов Якутии // Наука и техника в Якутии. 2023. – № 1 (44). – С. 79 – 85.
6. Петрова П.Г., Борисова Н.В. Микроэлементный статус жителей вилюйского региона // Природные ресурсы Арктики и Субарктики. 2022; 27 (4): С. 1–10.
7. Тимофеев Л.Ф., Петрова П.Г., Саввина Н.В., Борисова Н.В., Байбаллыкова Е.П., Тимофеев А.Л. Заболеваемость населения в Вилюйской группе районов Республики Саха (Якутия) за период 1992 – 2019 гг. // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2021. – № 2 (23). – С. 62 – 67.
8. Савостьянов А.Н., Борисова Н.В., Таможников С.С., Карпова А.Г., Афанасьева Е.Б. Психологические маркеры риска развития депрессии у коренного населения и мигрантов в Республике Саха (Якутия) // Якутский медицинский журнал. 2021. – № 1 (73). – С. 83 – 87.

9. Петрова П.Г., Борисова Н.В., Кривошапкин В.Г., Маркова С.В. Роль экспедиционных исследований в изучении здоровья населения Вилуйского региона // Якутский медицинский журнал. 2019. – № 1 (65). – С. 60 – 64.

10. Слепцова С.С., Гоголев Н.М., Петрова П.Г., Борисова Н.В., Пальшин Г.А., Аммосов В.Г., Бурцева Т.Е. Научные направления медицинского института: взгляд в будущее // Якутский медицинский журнал. 2018. – № 3 (63). – С. 50 – 52.

References

1. Petrova PG. *Ekologiya, adaptatsiya i zdorov'e*. Moscow, 1996: 178. (in Russian)
2. Petrova P.G., Volozhin A.I. *Ekologiya cheloveka v usloviyah Severa: (Yakutiya, Respublika Saha)*. Moscow, 1996: 181. (in Russian)
3. Petrova PG, Borisova NV, Slepцова SS. O roli kompleksnyh akademicheskikh ekspeditsiy v social'no-ekonomicheskom razvitiy Yakutii (na primere mediko-ekologicheskikh issledovaniy). *Nauka i tekhnika v Yakutii*, 2018; 1(34): 3–10. (in Russian)
4. Petrova PG. *Ekologo-fiziologicheskie aspekty adaptatsii cheloveka k usloviyam Severa*. Yakutsk: Dani AlmaS, 2011: 272 s. (in Russian)
5. Timofeev LF, Petrova PG, Borisova NV, Timofeev AL. *Zdorov'e naseleniya v otdel'nyh naselyonnykh punktah vilyujskoj gruppy rajonov Yakutii*. *Nauka i tekhnika v Yakutii*, 2023; 1(44): 79–85. (in Russian)
6. Petrova PG, Borisova NV. *Mikroelementnyj status zhitelej vilyujskogo regiona. Prirodnye resursy Arktiki i Subarktiki*. 2022; 27(4): 1–10. (in Russian)
7. Timofeev LF, Petrova PG, Savvina NV, Borisova NV, Bajballykova EP, Timofeev AL. *Zabolevaemost' naseleniya v Vilyujskoj gruppe rajonov Respubliki Saha (Yakutiya) za period 1992–2019 gg*. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova. Seriya: Medicinskie nauki*, 2021; 2(23): 62–67. (in Russian)
8. Savost'yanov AN, Borisova NV, Tamozhnikov SS, Karpova AG, Afanas'eva EB. *Psihologicheskie markery riska razvitiya depressii u korennoho naseleniya i migrantov v Respublike Saha (Yakutiya)*. *Yakutskij medicinskij zhurnal*, 2021; 1(73): 83–87. (in Russian)
9. Petrova PG, Borisova NV, Krivoshapkin VG, Markova SV. *Rol' ekspeditsionnyh issledovaniy v izuchenii zdorov'ya naseleniya Vilyujskogo regiona*. *Yakutskij medicinskij zhurnal*, 2019; 1(65): 60–64. (in Russian)
10. Slepцова SS, Gogolev NM, Petrova PG, Borisova NV, Pal'shin GA, Ammosov VG, Burceva TE. *Nauchnye napravleniya medicinskogo instituta: vzglyad v budushchee*. *Yakutskij medicinskij zhurnal*, 2018; 3(63): 50–52. (in Russian)

Сведения об авторе

БОРИСОВА Наталья Владимировна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. Адрес: 677016 г. Якутск, ул. Ойунского, 27, каб. 312. E-mail: borinat@yandex.ru

BORISOVA Natalia Vladimirovna – Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677016 Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27, room 312. E-mail: borinat@yandex.ru

— КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —

УДК 616.155.194.

7 DOI 10.25587/2587-5590-2024-4-10-17

*Аргунова Е.Ф., Харабаева Е.М., Протопопова Н.Н.,
Кондратьева С.А., Ядреева О.В., Николаева С.А.*

АНЕМИЯ ДАЙМОНДА-БЛЕКФЕНА С ТЯЖЕЛОЙ ПОСТРАНСФУЗИОННОЙ ПЕРЕГРУЗКОЙ ЖЕЛЕЗОМ

Аннотация. Анемия Даймонда-Блекфена (АДБ) – редкая форма врожденной красноклеточной аплазии кроветворения, характеризующаяся угнетением эритропоэза и врожденными пороками развития.

В статье приведено наблюдение за ребенком с АДБ. Девочка родилась с тяжелой анемией. Диагноз был установлен в возрасте 3-х месяцев, генетически подтвержден в 2 года. С рождения получает ежемесячно трансфузионную терапию эритроцитарной массой. Проводилось лечение преднизолоном, L-лейцином без эффекта, ребенок оставался трансфузионно зависимым. Единственным куративным методом, позволяющим вылечить данное заболевание, является трансплантация гемопоэтических стволовых кроветворных клеток (ТГСК). Подходящего родственного донора у девочки не оказалось, сиблинг 14 лет не подошел. К 15 годам у ребенка развились серьезные осложнения, обусловленные посттрансфузионной перегрузкой железом печени (grade 4), миокарда, гипофиза с развитием печеночной и сердечной недостаточности; эндокринные нарушения в виде гипопитуитаризма, первичного и вторичного гипотиреоза, повышения гликемии натощак. У девочки, кроме этого, имеется хронический вирусный гепатит С. С целью выведения избытка железа из организма пациентка с 8 лет постоянно получает хелаторную терапию. Накопление железа в органах приводит к необратимым нарушениям их функции, сокращая продолжительность жизни пациентов с АДБ, поэтому критически важно раннее начало хелаторной терапии.

Ключевые слова: анемия Даймонда-Блекфена, красноклеточная аплазия, дети, перегрузка железом, хелаторная терапия

*Argunova E.F., Kharabaeva E.M., Protopopova N.N.,
Kondratieva S.A., Yadreeva O.V., Nikolaeva S.A.*

DIAMOND-BLACKFEN ANEMIA WITH SEVERE POSTTRANSFUSION IRON OVERLOAD

Abstract. Diamond-Blackfan anemia (DBA) is a rare form of congenital red cell aplasia of hematopoiesis in infants and children, characterized by suppression of erythropoiesis and congenital malformations. The article presents an observation of a child with DBA. The girl was born with severe anemia. The diagnosis was established at the age of 3 months, genetically confirmed at 2 years. Since her birth, she had been receiving monthly transfusion therapy with red blood cells. Treatment with prednisolone, L-leucine was carried out without effect, the child remained transfusion-dependent. The only curative method for this disease is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). With a 14-year-old sibling not suitable, there was no other suitable related donor. By the age of 15, the child had developed serious complications caused by post-transfusion iron overload of the liver (grade 4), myocardium, pituitary gland with the development of liver and heart failure; endocrine disorders in the form of hypopituitarism, primary and secondary hypothyroidism, increased fasting glycemia. In addition, the girl has chronic viral hepatitis C. In order to remove excess iron from the body, the patient has been receiving chelation therapy since the age of 8.

The accumulation of iron in organs leads to irreversible dysfunction, reducing the life expectancy of patients with DBA, so early initiation of chelation therapy is necessary.

Keywords: Diamond-Blackfan anemia, red cell aplasia, children, iron overload, chelation therapy

Введение

Анемия Даймонда-Блекфена (АДБ) – редкая форма врожденной красноклеточной аплазии кроветворения (раннего и детского возраста), развивающаяся в результате апоптоза эритроидных предшественников в костном мозге вследствие дефекта биосинтеза рибосом [1, 2, 3].

Частота распространенности заболевания составляет 5 – 7 на 1 000 000 рожденных живыми детей вне зависимости от национальности и пола [4, 5]. По данным Российского регистра, показатель среднегодовой распространенности АДБ у детей составляет $5,75 \pm 0,87$ случая на 100 000 новорожденных детей, рожденных живыми, а среднегодовой показатель заболеваемости детей АДБ на территории РФ – $0,63 \pm 0,034$ случаев на 100 000 новорожденных мальчиков и девочек, рожденных живыми (min–max 0,47–0,74 случаев) [6]. Около 45 % больных – семейные случаи с аутосомно-доминантным путем наследования, оставшиеся 55 % больных – спорадические случаи [7].

Не менее 40 % пациентов с АДБ нуждаются в проведении постоянной трансфузионной терапии [8]. Около 75 % пациентов с АДБ доживают до возраста 40 лет, для трансфузионно-зависимых пациентов этот показатель составляет чуть более 57 % [9].

Средний возраст начала клинических проявлений – 2 месяца жизни, средний возраст установления диагноза – 3 – 4 месяца. В более 90 % случаев манифестация заболевания на первом году жизни, крайне редко – в первые сутки жизни [10]. Классические симптомы АДБ включают макроцитарную (реже нормоцитарную) анемию с ретикулоцитопенией, дебютирующую на первом году жизни (в половине случаев – до 3 месяцев), при относительно нормальном числе нейтрофилов и тромбоцитов. Для таких пациентов характерен нормоклеточный костный мозг с аплазией эритроидного ростка кроветворения, сохранным миелопоэзом и адекватным числом мегакариоцитов [11].

Более чем у половины больных АДБ присутствуют врожденные аномалии развития со стороны костной системы, встречаются врожденные пороки сердца и мочеполовой системы. Примерно у трети пациентов с АДБ отмечают низкий рост, обусловленный не только конституциональными особенностями, но и побочными эффектами терапии (перегрузкой железом вследствие постоянных гемотрансфузий, длительным приемом глюкокортикостероидов) [8]. Терапией первой линии АДБ является глюкокортикостероидная (ГКС) терапия в дозе 2 мг/кг в течение 2 – 4 недель с постепенным снижением дозы до поддерживающей менее 0,5 мг/кг/сут. Эффективность терапии ГКС отмечается почти в 60 % случаев. В случае развития стероидозависимых нежелательных явлений терапия ГКС прекращается, и пациент переводится на регулярные трансфузии эритроцитарной массой (взвесью) в сочетании с хелаторной терапией (терапия второй линии) [10].

Регулярные ежемесячные гемотрансфузии быстро приводят к избыточному накоплению железа в организме. Основными органами-мишенями при перегрузке железом являются печень, миокард, органы эндокринной системы – гипофиз, щитовидная железа, и поджелудочная железа. Гипогонадотропный гипогонадизм – наиболее частое эндокринное осложнение перегрузки железом гипофиза, диагностируемое более чем у половины пациентов (60 %). В тяжелых случаях может развиваться и пангипопитуитаризм. Накопление железа в печени и поджелудочной железе приводит к нарушению толерантности к глюкозе, в дальнейшем к снижению секреции инсулина и сахарному диабету [11]. Чтобы не было таких тяжелых осложнений, необходима хелаторная терапия, которая должна быть инициирована как можно раньше, оптимально с 6 мес., но не позже 2 лет. Хелаторную терапию рекомендуется начинать после 5 трансфузий эритроцитарной массы (взвеси) и/или повышения ферритина сыворотки крови более 500 мкг/л [10].

Для пациентов младше 10 лет радикальным методом лечения АДБ в случае наличия родственного HLA-совместимого донора является ТГСК. ТГСК показана трансфузионно зависимым пациентам, не отвечающим на глюкокортикоиды. При отсутствии родственного донора неродственная HLA-совместимая ТГСК также может рассматриваться как вариант радикальной терапии [10].

Цель исследования: описание клинического случая редкой патологии врожденной парциальной красноклеточной аплазии, анемии Даймонда-Блекфена у девочки 16 лет с пострасфузионной перегрузкой железом тяжелой степени.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ медицинской карты девочки 16 лет 10 мес, находившейся на стационарном лечении в онкологическом отделении Педиатрического центра (ПДЦ) «РБ № 1-НЦМ имени М.Е. Николаева» г. Якутска с 06.03.2023 г. по 24.03.2023 г. с диагнозом врожденная парциальная красноклеточная аплазия, анемия Даймонда-Блекфена, пострасфузионная перегрузка железом.

Результаты и обсуждение

Девочка 16 лет 10 мес. поступила в онкологическое отделение ПДЦ 06.03.2023 г. с жалобами на слабость, вялость.

Из анамнеза известно, что ребенок от 5 беременностей, 3 срочных родов (старшие дети здоровы). Вес при рождении 2500 г, длина тела 50 см. Состояние при рождении было крайне тяжелое, за счет выраженного анемического синдрома (гемоглобин (Hb) 59 г/л). Закричала через 5 мин, крик был слабый. Оценка по шкале Апгар 4/6 б. Получила гемотрансфузию, на 10-е сутки ребенок был переведен в детское отделение ЦРБ. Выписана на 14 сутки с Hb 120 г/л. В возрасте 2 мес. 13 дней поступила в детское отделение ЦРБ с жалобами на бледность кожи и слизистых с уровнем Hb 56 г/л. Проведена гемотрансфузия и выписана по месту жительства. Через 13 дней снова поступила в детское отделение с теми же жалобами с Hb 46 г/л. Далее ребенка направили на обследование и лечение в отделение онкогематологии ПДЦ «РБ № 1-НЦМ». В гемограмме у девочки была нормоцитарная нормохромная гипорегенераторная анемия тяжелой степени (эритроциты $1,14 \times 10^9/\text{л}$, Hb 40 г/л, ретикулоциты 1%, лейкоциты и тромбоциты в пределах нормы). В миелограмме обнаружена выраженная изолированная гипоплазия эритроидного ростка. Заподозрена анемия Даймонда-Блекфена. Был назначен преднизолон дозе 2 мг/кг в течение 2 мес. с постепенной отменой, без эффекта. Сохранялась потребность в гемотрансфузии с частотой 1 раз в месяц.

В 2008 г. обследована в РДКБ г. Москва, диагноз был подтвержден. При обследовании в условиях дневного стационара ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в феврале 2014 г. в возрасте 7 лет 10 мес. диагноз анемии Даймонда-Блекфена подтвержден генетически (мутации в гене RPL5), у матери данная мутация отсутствовала. С июня 2014 г. получала L-лейцин, на фоне лечения частота гемотрансфузий в прежнем объеме – 1 раз в месяц. В связи с высокой трансфузионной нагрузкой (ферритин от 12.02.2014 – 2081 мкг/л) была рекомендована хелаторная терапия, деферозирокс (эксиджат). На фоне терапии отмечен рост уровня трансаминаз (АЛТ/АСТ), в связи с этим доза эксиджата оставлена минимальная (6 – 7 мл/кг/сут), необходимая для поддержания баланса железа в организме. Принимала также L-тироксин 25 мг/сут постоянно. Для обеспечения постоянного венозного доступа 05.05.2015 г. был установлен долгосрочный центральный венозный катетер (ЦВК) – порт-система. В ноябре 2016 г. L-лейцин в связи с неэффективностью был отменен. Единственным куративным методом, позволяющим вылечить данное заболевание является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). У девочки есть один здоровый сиблинг, брат 14 лет. Рекомендовано НЛА-типирование ребенка с братом с целью проведения ТГСК. 06.09.2018 удалена порт-система в связи с выявленным неокклюзионным тромбозом подключичной вены справа, получала терапию фраксипарином. Далее наблюдалась по месту жительства, регулярно получала хелаторную терапию эксиджатам в дозе 500 мг/сут, L-тироксин, заместительную терапию компонентами крови с периодичностью 1 раз в месяц. В 2019 г. был установлен диагноз хронический гепатит С.

Последняя госпитализация в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева г. Москва 26.10.2021 г. была в возрасте 15 лет с целью проведения обследования, оценки возможности проведения ТГСК. Для оценки степени перегрузки железом и выявления осложнений проведено комплекс-

ное обследование: МРТ сердца, гипофиза и органов брюшной полости в режиме T2*, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости с ARFI-эластографией, УЗИ щитовидной железы, исследование гормонального профиля. При МРТ в режиме T2* отмечено значительное накопление железа в печени с соответствующим уменьшением времени релаксации MP-сигнала (0,53 мс при норме более 11,4 мс), в миокарде (3,75 мс при норме более 20 мс) и гипофизе (7,09 мс при норме более 9 мс). Среднее значение концентрации железа в паренхиме печени составило 22,8 мг/г, в миокарде – 4,44 мг/г (норма – менее 2 мг/г сухого вещества). При ARFI-эластографии паренхимы печени скорость распространения сдвиговой волны составила 2,66 м/с (выше нормы), что может соответствовать фиброзу печени стадии F3 по шкале METAVIR. В гормональном профиле выявлено снижение ЛГ, ФСГ, эстрадиола, свободного тироксина, повышение паратгормона.

Таким образом, выявлены серьезные осложнения, обусловленные посттрансфузионной перегрузкой железом печени (grade 4), миокарда, гипофиза с развитием печеночной и сердечной недостаточности; эндокринные нарушения в виде первичного и вторичного гипотиреоза, выраженной задержки роста, вторичного гипогонадотропного гипогонадизма. Были положительными маркеры гепатита С (анти-HCV суммарные положительные 8,8). Тяжелые осложнения и отсутствие потенциального донора (брат 14 лет не подошел в качестве донора) не позволили провести ТГСК.

Состояние ребенка при поступлении в онкологическое отделение ПДЦ «РБ № 1 – НЦМ им. М.Е. Николаева» тяжелое из-за основного заболевания, печеночной и сердечной недостаточности. Рост девочки составил 137 см (-4,2 SD), вес 33,4 кг (-5,02 SD), ИМТ 17,8 (-1,28 SD), температура тела 36,8°С, ЧСС 100 ударов в мин., АД 95/65 мм.рт.ст. Самочувствие страдало из-за соматических дисфункций. Значительно отставала в физическом развитии. Кожные покровы бронзовые с сероватым оттенком и участками гиперпигментации, сухие, без высыпаний. Видимые слизистые чистые, бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отмечается короткая шея, башенная форма черепа, микрогнатия. Тоны сердца приглушены, ритмичные. В легких дыхание везикулярное, равномерно проводится по всем полям, хрипов нет. Печень выступает из-под края реберной дуги на 16 см по правой среднеключичной линии. Селезенка +3,0 см и-под края реберной дуги. Моча светлая, стул регулярный, без патологических примесей.

В гемограмме нормоцитарная нормохромная гипорегенераторная анемия средней степени тяжести, умеренная лейкопения и тромбоцитопения (лейкоциты $3,39 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $2,89 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb 81 г/л, тромбоциты 104 г/л, ретикулоциты 2%). В биохимическом анализе выявлены повышение уровня ферритина – 1428 мкг/л, трансаминаз (АЛТ 193,6 ед/л, АСТ 81,8 ед/л), повышение гликемии натощак (6,92 мм/л). Гормональный профиль: повышение уровня ТТГ более 100 мМЕ/л, снижение св. Т4 6,36 пмоль/л, уровень эстрадиола менее 10 пг/мл. Выявлены антитела к вирусному гепатиту С (анти-HCV, индекс позитивности 11,85, HCV-core IgG/IgM 11,75). По ЭХО-КГ: расширение полостей левого предсердия, левого желудочка (ЛЖ), луковицы аорты; гипертрофия миокарда ЛЖ, жидкость в перикарде; снижение сократимости миокарда ЛЖ за счет диффузного гипокинеза. ФВ 43 %. Рентгенография кистей выявила резко выраженный остеопороз кистей и околоуставных отделов костей предплечья, костный возраст соответствовал 11 – 11,5 лет. УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, увеличение размеров правой почки. УЗИ органов малого таза выявило гипоплазию матки и яичников. ХМЭКГ: ритм синусовый, эпизоды суправентрикулярной миграции водителя ритма в течение суток. ЧСС среднее 77 в мин, ЧСС минимальное 60 в мин. Эктопическая активность представлена одиночными предсердными экстрасистолами (плотность эктопии менее 1 %), единичными одиночными парными полиморфными в т. ч. интерполированными желудочковыми экстрасистолами смешанной цмркадности. QTc 436 мс, транзиторная неполная атриовентрикулярная блокада I степени.

Осмотрена специалистами. Эндокринолог установил диагноз: гипопитуитаризм (СТГ-недостаточность, вторичный гипотиреоз, задержка полового созревания). Увеличена доза L-тироксина до 200 мкг в день. Детский кардиолог – вторичная кардиомиопатия на фоне перегрузки миокарда железом по дилатационному варианту со снижением систолической функции левого желудочка; расширение восходящего отдела аорты; НМК 2 степени, НТК 1 ст, НАК 1 ст; желудочковая экстрасистолия, предсердная экстрасистолия; нарушение проводимости: атриовентрикулярная блокада I степени; перикардит; ХСН II ФК по Ross. Рекомендовано продолжить прием верошпирона и триампура постоянно, дигоксина, каптоприла, метопролола. Консультирована детским гинекологом. НПО сформированы по женскому типу, половая формула P₆₀A_x0Me₀Ma₀. Менструаций не было. Назначена заместительная гормональная терапия – эстрожель.

В онкологическом отделении получила лечение: гемотрансфузию в объеме 350 мл однократно, хелаторную терапию дефероксамин 2000 мг внутривенно капельно ежедневно, тироксин 150 мкг, с увеличением дозы до 200 мкг утром после консультации эндокринолога, лечение сердечной недостаточности (диуретики – верошпирон, триампур; дигоксин, карведилол, каптоприл). Выписана из отделения через 18 койко-дней с рекомендациями продолжить прием лекарственных препаратов, назначенных специалистами на постоянной основе, внутривенное капельное введение дефероксамина в дозе 2000 мг в течение 24 часов курсами; трансфузия эритроцитной массы 15 мл/кг при снижении гемоглобина ниже 70 г/л. Эндокринолог рекомендовал по результатам анализа ИФР-1 решить вопрос о назначении гормона роста.

Заключение

Пациентка с редкой формой врожденной красноклеточной аплазии кроветворения, анемией Даймонда-Блекфена, родилась с тяжелой анемией. Диагноз был установлен в возрасте 3-х месяцев, генетически подтвержден в 2 года. С рождения получает ежемесячно трансфузионную терапию эритроцитной массой. Проводилось лечение преднизолоном, L-лейцином без эффекта, ребенок оставался трансфузионно зависимым. Единственным куративным методом, позволяющим вылечить данное заболевание является ТГСК, который проводится обычно до 10 лет в случае наличия родственного HLA-совместимого донора. ТГСК показана трансфузионно зависимым пациентам, не отвечающим на глюкокортикоиды, до развития осложнений, связанных с перегрузкой железом. При отсутствии родственного донора возможна неродственная HLA-совместимая ТГСК [10]. HLA-типирование девочки с сиблингом, братом 14 лет, который не подошел в качестве донора, сделано только в возрасте 15 лет. При отсутствии совместимого родственного донора планировался поиск неродственного донора. Но к этому возрасту у ребенка развились серьезные осложнения, обусловленные посттрансфузионной перегрузкой железом печени (grade 4), миокарда, гипопиза с развитием печеночной и сердечной недостаточности; эндокринные нарушения в виде первичного и вторичного гипотиреоза, выраженной задержки роста, полового созревания, вторичного гипогонадизма, повышения гликемии натощак. У девочки, кроме этого, имеется хронический вирусный гепатит С.

С целью выведения избытка железа из организма пациентка с 8 лет постоянно получает хелаторную терапию. Накопление железа в органах приводит к необратимым нарушениям их функции, сокращая продолжительность жизни пациентов с АДБ, поэтому необходимо раннее начало хелаторной терапии в возрасте до 2-х лет.

Даже при наличии донора девочка не сможет перенести такую серьезную операцию, как ТГСК. Прогноз для жизни неблагоприятный, продолжительность жизни значительно сокращается из-за нарушения функции жизненно важных органов и систем, в следствие перегрузки организма железом.

Литература

1. Engidaye G, Melku M, et al. Anemia: Genetics, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *EJIFCC*. 2019;30(1):67-81. PMID: 30881276; PMCID: PMC6416817.
2. Liu Y, Karlsson S. Perspectives of current understanding and therapeutics of Diamond-Blackfan anemia. *Leukemia*. 2024;38(1):228. doi: 10.1038/s41375-023-02101-w. PMID: 37973818; PMCID: PMC10776401.
3. Da Costa L, Leblanc T, et al. Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2020;10;136(11):1262-1273. doi: 10.1182/blood.2019000947. PMID: 32702755; PMCID: PMC7483438.
4. Campagnoli MF, Garelli E, et al. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry and a review of the literature. *Haematologica*. 2004;89(4):480-9. PMID: 15075082.
5. Vlachos A, Ball S, et al. Participants of Sixth Annual Daniella Maria Arturi International Consensus Conference. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol*. 2008;142(6):859-76. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07269.x. Epub 2008 Jul 30. PMID: 18671700; PMCID: PMC2654478.
6. Чернов В.М., Овсянникова Г.С., Юдина Н.Б. и др. Медико-частотные характеристики анемии Даймонда-Блекфена у детей в Российской Федерации // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019. Том 18. – № 3. С. 22 – 28. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-22-28.
7. Willig TN, Niemeyer CM, et al. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. DBA group of Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), and the European Society for Pediatric Hematology and Immunology (ESPHI). *Pediatr Res*. 1999;46(5):553-61. doi: 10.1203/00006450-199911000-00011. PMID: 10541318.
8. Ball S. Diamond Blackfan anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:487-91. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.487. PMID: 22160079.
9. Horn HF, Vousden KH. Cooperation between the ribosomal proteins L5 and L11 in the p53 pathway. *Oncogene*. 2008;27(44):5774-84. doi: 10.1038/onc.2008.189. Epub 2008 Jun 16. PMID: 18560357.
10. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с анемией Даймонда-Блекфена. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018 г. [Электронный ресурс] – URL: <https://nodgo.org/sites/default/files/20191118%20%D0%90%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F%20%D0%94%D0%B0%D0%B9%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B4%D0%B0-%D0%91%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%84%D0%B5%D0%BD%D0%B0.pdf> (дата обращения 08.12.2024).
11. Случай анемии Даймонда-Блекфена с посттрансфузионной перегрузкой железом тяжелой степени / Д.В. Федорова, Л.И. Папуша, Г.В. Терещенко [и др.] // Доктор.Ру. – 2016. – № 5(122). – С. 60 – 63. – EDN WBEFTD.

References

1. Engidaye G, Melku M, et al. Anemia: Genetics, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *EJIFCC*. 2019;30(1):67-81. PMID: 30881276; PMCID: PMC6416817.
2. Liu Y, Karlsson S. Perspectives of current understanding and therapeutics of Diamond-Blackfan anemia. *Leukemia*. 2024;38(1):228. doi: 10.1038/s41375-023-02101-w. PMID: 37973818; PMCID: PMC10776401.
3. Da Costa L, Leblanc T, et al. Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2020;10;136(11):1262-1273. doi: 10.1182/blood.2019000947. PMID: 32702755; PMCID: PMC7483438.
4. Campagnoli MF, Garelli E, et al. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry and a review of the literature. *Haematologica*. 2004;89(4):480-9. PMID: 15075082.
5. Vlachos A, Ball S, et al. Participants of Sixth Annual Daniella Maria Arturi International Consensus Conference. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol*. 2008;142(6):859-76. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07269.x. Epub 2008 Jul 30. PMID: 18671700; PMCID: PMC2654478.

6. Chernov VM, Ovsyannikova GS, i dr. Mediko-chastotny'e karakteristiki anemii Dajmonda-Blefkena u detej v Rossijskoj Federacii. Voprosy' gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2019;18(3):22-28. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-22-28. (In Russian)
7. Willig TN, Niemeyer CM, et al. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. DBA group of Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), and the European Society for Pediatric Hematology and Immunology (ESPHI). *Pediatr Res.* 1999;46(5):553-61. doi: 10.1203/00006450-199911000-00011. PMID: 10541318.
8. Ball S. Diamond Blackfan anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:487-91. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.487. PMID: 22160079.
9. Horn HF, Vousden KH. Cooperation between the ribosomal proteins L5 and L11 in the p53 pathway. *Oncogene.* 2008;27(44):5774-84. doi: 10.1038/onc.2008.189. Epub 2008 Jun 16. PMID:18560357.
10. Federal'ny'e klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshhi detyam s anemiej Dajmonda-Blefkena. Ministerstvo zdравooxraneniya Rossijskoj Federacii. 2018 g. [Online] URL:<https://nodgo.org/sites/default/files/20191118%20%D0%90%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F%20%D0%94%D0%B0%D0%B9%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%B4%D0%B0-%D0%91%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%84%D0%B5%D0%BD%D0%B0.pdf> (Accessed 08 Dec 2024). (In Russian)
11. Fedorova DV, Papusha LI, i dr. Sluchaj anemii Dajmonda-Blefkena s posttransfuzionnoj peregruzkoj zhelezom tyazheloj stepeni. *Doktor.Ru.* 2016;5(122):60-63. DN WBEFTD. (In Russian)

Сведения об авторах

АРГУНОВА Елена Филипповна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской хирургии медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», доцент. Адрес: 677013, г. Якутск, ул. Ойунского, 27. E-mail: eargunova@mail.ru

ARGUNOVA Elena Filippovna – Cand. Sci. (Medicine), Associated Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677013, Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27. E-mail: eargunova@mail.ru

ХАРАБАЕВА Елена Михайловна – детский онколог, заведующая онкологическим отделением Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины имени М.Е. Николаева». Адрес: 677008, г. Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, 4. E-mail: gematologia@mail.ru

KHARABAEVA Elena Mihajlovna – pediatric oncologist, head of the Oncological Department, Pediatric Center, Sakha Republic's Hospital No. 1 – Nikolaev National Center of Medicine. Address: 677008, Yakutsk, Sergelyahskoe shosse, 4. E-mail: gematologia@mail.ru

ПРОТОПОПОВА Надежда Николаевна – врач-гематолог онкологического отделения Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины имени М.Е. Николаева». Адрес: 677008, г. Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, 4. E-mail: gematologia@mail.ru

ПРОТОПОВА Nadezhda Nikolaevna – hematologist, Oncological Department, Pediatric Center, Sakha Republic's Hospital No. 1 – Nikolaev National Center of Medicine. Address: 677008, Yakutsk, Sergelyahskoe shosse, 4. E-mail: gematologia@mail.ru

КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна – детский онколог онкологического отделения Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины имени М.Е. Николаева». Адрес: 677008, г. Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, 4. E-mail: gematologia@mail.ru

KONDRATIEVA Sargylana Afanasevna – pediatric oncologist, Oncological Department, Pediatric Center, Sakha Republic's Hospital No. 1 – Nikolaev National Center of Medicine. Address: 677008, Yakutsk, Sergelyahskoe shosse, 4. E-mail: gematologia@mail.ru

ЯДРЕЕВА Ольга Валерьевна – врач-гематолог онкологического отделения Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины имени М.Е. Николаева». Адрес: 677008, г. Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, 4. E-mail: gematologia@mail.ru

YADREEVA Olga Valerevna – hematologist, Oncological Department, Pediatric Center, Sakha Republic's Hospital No. 1 – Nikolaev National Center of Medicine. Address: 677008, Yakutsk, Sergelyahskoe shosse, 4. E-mail: gematologia@mail.ru

НИКОЛАЕВА Саргылана Афанасьевна – детский онколог онкологического отделения Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины имени М.Е. Николаева». Адрес: 677008, г. Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, 4. E-mail: gematologia@mail.ru

NIKOLAEVA Sargylana Afanasevna – pediatric oncologist, Oncological Department, Pediatric Center, Sakha Republic's Hospital No. 1 – Nikolaev National Center of Medicine. Address: 677008, Yakutsk, Sergelyahskoe shosse, 4. E-mail: gematologia@mail.ru

УДК 616.98:578.834.1

DOI 10.25587/2587-5590-2024-4-18-25

*Винокурова К.Р., Иванов Н.Д., Митрофанский Д.С., Пиманкин Е.И.,
Трубачева Т.С., Цыдендоржиева А.З., Малов С.И.*

COVID-19 КАК НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Аннотация. В 2023 году, по сравнению с годом начала пандемии COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), заметно возросло число случаев госпитализации пациентов с новой коронавирусной инфекцией в инфекционные отделения из неинфекционных стационаров и поставило вопрос о переходе инфекции SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) в разряд нозокомиальных инфекций.

Целью данного исследования является изучение в динамике изменения частоты госпитализации пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» (ОГБУЗ «ИОИКБ») из стационаров неинфекционного профиля для подтверждения гипотезы о переходе новой коронавирусной инфекции в разряд нозокомиальных инфекций.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 510 медицинских карт стационарного наблюдения (форма №003/у) пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в ОГБУЗ «ИОИКБ» и проходивших лечение в 2020 (250 медицинских карт) и 2023 годах (260 медицинских карт). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета анализа данных в Microsoft Excel и онлайн-калькуляторов на сайте <https://medstatistic.ru/index.php>. Статистическую значимость оценивали при $p \leq 0,05$. Полученные результаты показали, что новая коронавирусная инфекция со временем приобретает черты нозокомиальных инфекций. Настоящее исследование демонстрирует увеличение среднего возраста пациентов, а также увеличение числа пациентов с различной сопутствующей патологией с одновременным уменьшением срока госпитализации из-за уменьшения доли тяжелых больных. В обоих сравниваемых периодах среди пациентов преобладали женщины.

Ключевые слова: COVID-19; инфекция SARS-CoV-2; коронавирусная инфекция; острое респираторное заболевание; острая респираторная вирусная инфекция; инфекция дыхательных путей; нозокомиальная инфекция; внутрибольничная инфекция; госпитальная инфекция; инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи.

*Vinokurova K.R., Ivanov N.D., Mitrofansky D.S., Pivfnkin E.I.,
Ttubacheeva T.S., Tsydendorzhieva A.Z., Malov S.I.*

COVID-19 AS A NOSOCOMIAL INFECTION

Abstract. Compared to the year of the COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) pandemic outbreak, the year 2023 witnessed an increased number of cases when patients with new coronavirus infection were transferred from non-infectious hospitals to infectious ones, which led to the assumption of the transition of SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) infection to the category of nosocomial infections.

Objective of the study: to study the dynamics of changes in the frequency of hospitalization of patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 in the Irkutsk Regional Infectious Diseases Clinical Hospital from non-infectious hospitals to confirm the hypothesis about transition of the new coronavirus infection to the category of nosocomial infections.

Materials and methods of the study. A retrospective analysis of 510 inpatient observation medical records of patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 who were admitted to the Irkutsk Regional Clinical Institution and were treated in 2020 (250 medical records) and 2023 (260 medical records) was carried out. Statistical processing of the study results was carried out using the data analysis package in Microsoft Excel and online calculators on the website <https://medstatistic.ru/index.php>. Statistical significance was assessed at $p \leq 0.05$.

Conclusion. The results obtained showed that over time the new coronavirus infection acquires features of nosocomial infections. This study demonstrates an increased average age of patients, as well as an increase in the number of patients with different comorbidities with a simultaneous shorter staying at hospital due to a decreased proportion of severely ill patients. In both the periods compared, women predominated among patients.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2 infection; coronavirus infection; acute respiratory disease; acute respiratory viral infection; respiratory tract infection; nosocomial infection; hospital-acquired infection; hospital infection; healthcare associated infection.

Введение

В конце 2019 году в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения сложные задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения [1].

Коронавирусная инфекция – острая респираторная инфекция, существенно варьирующая по тяжести течения. Она может протекать как легкое заболевание с наличием общих для острых респираторных заболеваний клинических проявлений, таких как повышение температуры, сухой кашель, ломота в теле и общая слабость, но без развития пневмонии. С другой стороны, встречается тяжелое течение с развитием острой дыхательной недостаточности, при которой требуется респираторная поддержка, в том числе инвазивная вентиляция легких. В число осложнений этого заболевания входят полиорганная недостаточность, септический шок и венозная тромбоэмболия [2].

По определению Всемирной организации здравоохранения, нозокомиальная инфекция – это любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента в результате его обращения в больницу за лечебной помощью или пребывания в ней, а также любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся вследствие его работы в данном учреждении, вне зависимости от времени появления симптомов (после или во время нахождения в больнице) [3].

В 2023 году возросло число случаев госпитализации пациентов с коронавирусной инфекцией в инфекционные отделения из неинфекционных стационаров, что закономерно поставило вопрос о переходе COVID-19 в разряд нозокомиальных инфекций.

Цель исследования: изучить в динамике изменение частоты госпитализации пациентов с COVID-19 в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» из стационаров неинфекционного профиля для подтверждения гипотезы о её переходе в разряд нозокомиальных инфекций.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 510 медицинских карт стационарного наблюдения (форма №003/у) пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОГБУЗ «ИОИКБ» в 2020 (250 карт) и 2023 годах (260 карт). Оценивали следующие данные: пол, возраст, количество койко-дней, медицинское учреждение, откуда пациент был направлен, количество койко-дней в другом учреждении, исход случая, основной диагноз и его степень тяжести, сопутствующий диагноз. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета анализа данных в Microsoft Excel и онлайн-калькуляторов на сайте <https://medstatistic.ru/index.php>. Значимость различий изучаемых показателей в группах определяли по критериям хи-квадрат (χ^2) и точного метода Фишера для четырехпольных таблиц. Сравнение совокупностей по количественным признакам проводилось с помощью расчета t-критерия Стьюдента. Статистическую значимость оценивали при $p \leq 0,05$.

Результаты

В обоих сравниваемых периодах среди пациентов преобладали женщины: в 2020 году – 55,2 % (138 человек), в 2023 году – 60,4 % (157 человек), $p=0,236$.

В 2020 году средний возраст пациентов составлял $55,6 \pm 1,3$ [18 – 97] лет; в 2023 году пациенты были значимо старше – $62,0 \pm 1,2$ [18 – 96] года, $p < 0,05$. В 2020 году по сравнению с 2023 годом было значимо больше пациентов в возрастной группе 21 – 29 лет ($p = 0,015$), но при этом меньше в группе 70 – 79 лет ($p = 0,018$) (рис. 1).

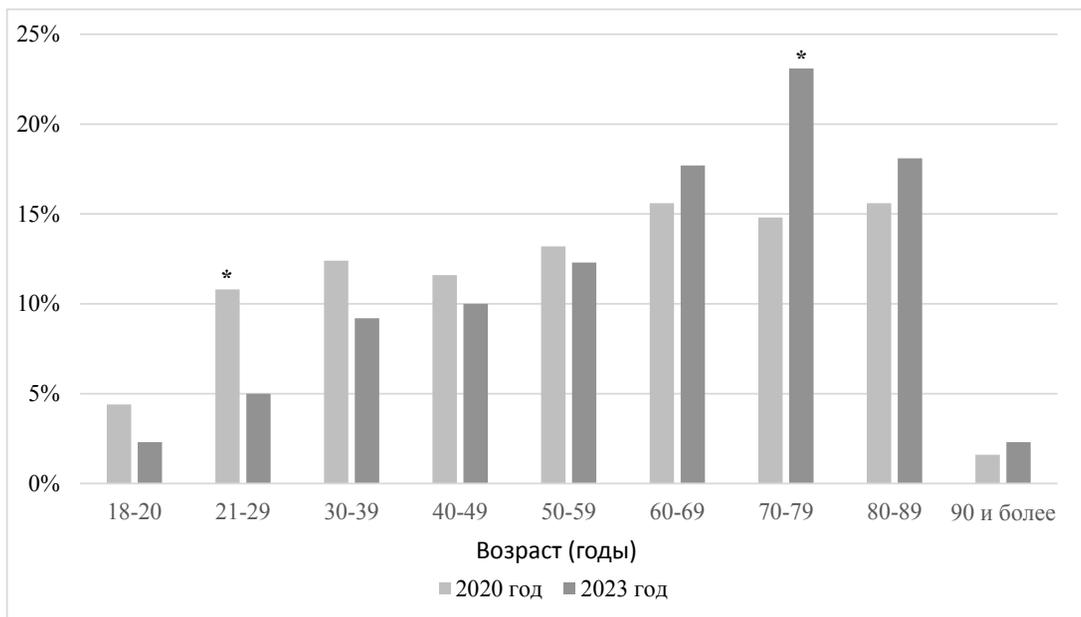


Рис. 1. Возрастная структура пациентов.

*статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Был проведен анализ частоты встречаемости пациентов с COVID-19, переведенных в ОГ-БУЗ «ИОИКБ» из других стационаров неинфекционного профиля в зависимости от времени года и месяца (рис. 2). Если в 2020 году первые случаи COVID-19 как нозокомиальной инфекцией

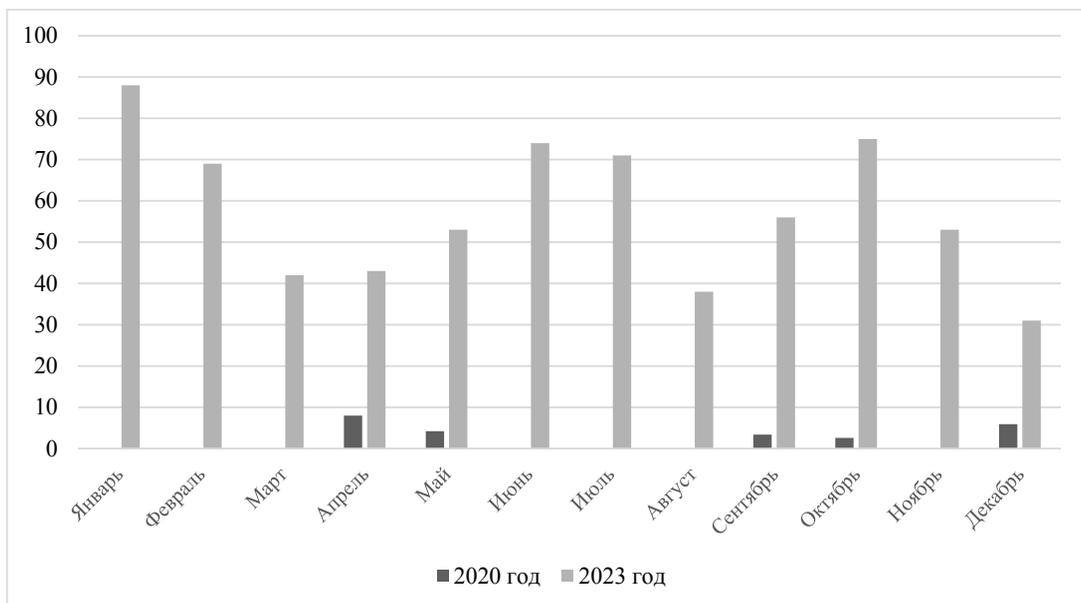


Рис. 2. Частота встречаемости пациентов с COVID-19 как нозокомиальной инфекцией

ции были выявлены только с апреля того года в небольшом количестве (2,6 – 8,0 % от общего числа поступивших пациентов), то в 2023 году большинство больных были госпитализированы из других стационаров неинфекционного профиля, пик пришелся на январь (88,1 % пациентов) с ежемесячным выявлением таких пациентов с долей 30 % и более от общего количества поступивших пациентов с COVID-19.

Произошло перераспределение пациентов по группам в зависимости от степени тяжести болезни (рис. 3). Доля больных с легким течением заболевания осталась неизменной ($p=0,236$). При этом в 2023 году статистически значимо увеличилась доля пациентов со средней степенью тяжести с одновременным значимым уменьшением доли с тяжелой степенью ($p<0,001$). Крайне тяжелые случаи заболевания в 2023 году зарегистрированы не были.

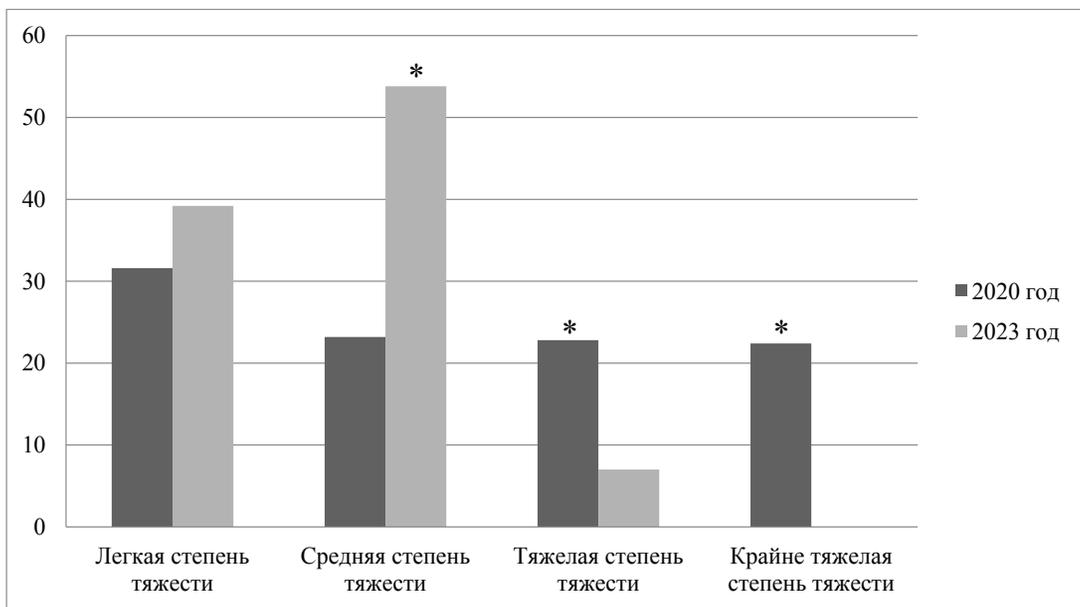


Рис. 3. Распределение пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания.
*статистически значимые различия ($p<0,001$)

В 2023 году существенно увеличилось количество пациентов, имеющих сопутствующие заболевания (рис. 4) – 247 человек (95,0 %), в 2020 годом – 168 человек (67,2 %), $p<0,001$. В 2023 году (по сравнению с 2020 годом) чаще регистрировалась артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), болезни нервной системы (НС), болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), болезни крови и кроветворных органов, злокачественные и доброкачественные новообразования (ЗНО и ДНО), инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), $p<0,001$ (рис. 4).

В 2020 году среднее время пребывания пациентов в ОГБУЗ «ИОИКБ» было значимо больше ($12,2\pm 0,5$ койко-дней) $p<0,001$, в 2023 году ($8,7\pm 0,4$ койко-дней). При этом среднее время нахождения пациентов в стационарах неинфекционного профиля до их перевода в ОГБУЗ ИОИКБ не имело значимых различий в 2020 и 2023 годах ($5,2\pm 1,4$ койко-дней и $7,2\pm 0,6$ койко-дней, соответственно ($p=0,19$)).

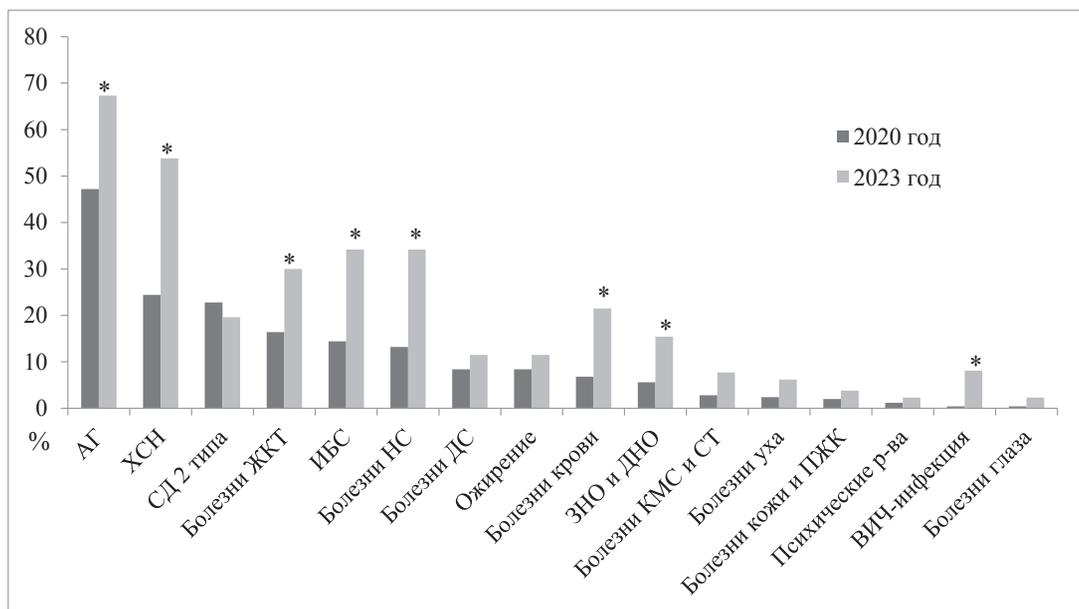


Рис. 4. Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 в 2020 и 2023 годах.

*статистически значимые различия ($p < 0,001$). СД – сахарный диабет; ДС – дыхательная система; КМС и СТ – костно-мышечная система и соединительная ткань; ПЖК – подкожно-жировая клетчатка

Обсуждение

В 2023 году значительно увеличилось количество пациентов с COVID-19, переведенных из других стационаров неинфекционного профиля. Этот факт подтверждает гипотезу о том, что COVID-19 перешел в разряд нозокомиальных инфекций. Результаты настоящего исследования сопоставимы с данными литературы. Так, в 2020 году доля случаев нозокомиальной инфекции COVID-19 была небольшой и составляла всего 2 – 5 % [4, 5], а в 2022 году уже достигла 20 % [6].

В 2023 году среди пациентов преобладали лица женского пола. Средний возраст больных был более 60 лет. Это сопоставимо с данными авторов из Испании, которые также изучали внутрибольничное инфицирование COVID-19 [7].

В 2023 году по сравнению с 2020 годом статистически значимо увеличился средний возраст пациентов за счет возросшей доли больных старшей возрастной группы (преимущественно 70 – 79 лет), а также количество больных с сопутствующей соматической патологией.

При этом клинически COVID-19 в 2023 году протекал легче: не встречались крайне тяжелые случаи заболевания, произошло уменьшение среднего времени пребывания пациентов в инфекционном стационаре.

Помимо коронавируса, причиной внутрибольничной инфекции могут быть и другие респираторные вирусы. По данным ряда авторов, наиболее распространенной среди нозокомиальных является риновирусная инфекция, которая опережает респираторные заболевания, вызванные вирусами гриппа, парагриппа и респираторно-синцитиальным вирусом человека [8, 9].

Заключение

Таким образом, полученные результаты показали, что инфекция COVID-19 со временем приобретает черты нозокомиальных инфекций. Настоящее исследование демонстрирует увеличение среднего возраста пациентов с одновременным уменьшением срока госпитализации из-за уменьшения доли тяжелых больных.

Литература

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 18) / составители: А.Н. Плутницкий [и др.] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2023. – С. 250.
2. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):536–544. Available from: <https://www.nature.com/nmicrobiol/> [Accessed 28 November 2024]. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.
3. Акимкин В.Г. Актуальные направления научных исследований в области инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, на современном этапе / В.Г. Акимкин, А.В. Тутельян // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2018. – №4 (301). – С. 46 – 50.
4. Sánchez MD, Sánchez M, De La Morena JM, et al. Nosocomial SARS-CoV-2 infection in urology departments: Results of a prospective multicentric study. *International Journal of Urology*. 2021;28(1):62–67. DOI: 10.1111/iju.14402.
5. Luong-Nguyen M, Hermand H, Abdalla S, et al. Nosocomial infection with SARS-Cov-2 within Departments of Digestive Surgery. *Journal of visceral surgery*. 2020;157(3):S13–S19. Available from: <https://www.sciencedirect.com/journal/journal-de-chirurgie-viscerale> [Accessed 28 November 2024]. DOI: 10.1016/j.jchirv.2020.04.012.
6. Мошук К.А. Распространение нозокомиальной инфекции COVID-19 в стационаре / К.А. Мошук // *Инновации в медицине и фармации: сборник материалов Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых*. / под ред. С. П. Рубниковича В.А. Филонюка. – Минск, 2023. – С. 243 – 246.
7. Nosocomial infection with SARS-CoV-2 and main outcomes after surgery within an orthopaedic surgery department in a tertiary trauma centre in Spain / K. Lakhani, J. Minguell, E. Guerra-Farfán [et al.] // *International Orthopaedics*. – 2020. – Т. 44. – №12. – P. 2505–2513.
8. Lakhani K, Minguell J, Guerra-Farfán E, et al. Nosocomial infection with SARS-CoV-2 and main outcomes after surgery within an orthopaedic surgery department in a tertiary trauma centre in Spain. *International Orthopaedics*. 2020;44(12):2505–2513. DOI: 10.1007/s00264-020-04798-1.
9. Petrie JG, Lauring AS, Martin ET, Kaye KS. Hospital Associated Respiratory Virus Infection in Children and Adults: It Does Not Just Occur During Cold and Flu Season. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(6):ofaa200. Available from: <https://academic.oup.com/ofid> [Accessed 28 November 2024]. DOI: 10.1093/ofid/ofaa200.

References

1. Plutnickij AN. Temporary guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19) (version 18). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. 2023:250. (in Russian)
2. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):536–544. Available from: <https://www.nature.com/nmicrobiol/> [Accessed 28 November 2024]. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.
3. Akimkin VG. Current directions of scientific research in the field of infections associated with the provision of medical care at the present stage. *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija*. 2018;4(301):46–50. (in Russian)
4. Sánchez MD, Sánchez M, De La Morena JM, et al. Nosocomial SARS-CoV-2 infection in urology departments: Results of a prospective multicentric study. *International Journal of Urology*. 2021;28(1):62–67. DOI: 10.1111/iju.14402.
5. Luong-Nguyen M, Hermand H, Abdalla S, et al. Nosocomial infection with SARS-Cov-2 within Departments of Digestive Surgery. *Journal of visceral surgery*. 2020;157(3):13–19. Available from: <https://www.sciencedirect.com/journal/journal-de-chirurgie-viscerale> [Accessed 28 November 2024]. DOI: 10.1016/j.jchirv.2020.04.012.

6. Moshhuk KA. Spread of nosocomial infection COVID-19 in a hospital. In: Rubnikovich SP, Filonjuk VA. (eds.) Innovations in Medicine and Pharmacology: Proceedings of the International Conference of Students and Young Scientists. Minsk, 2023:243–246. (in Russian)
7. Lakhani K, Minguell J, Guerra-Farfán E, et al. Nosocomial infection with SARS-CoV-2 and main outcomes after surgery within an orthopaedic surgery department in a tertiary trauma centre in Spain. *International Orthopaedics*. 2020;44(12):2505–2513. DOI: 10.1007/s00264-020-04798-1.
8. Choi H, Kim M, Sung H, et al. Laboratory-based surveillance of hospital-acquired respiratory virus infection in a tertiary care hospital. *American journal of infection control*. 2017;45(5):45–47. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.01.009.
9. Petrie JG, Lauring AS, Martin ET, Kaye KS. Hospital Associated Respiratory Virus Infection in Children and Adults: It Does Not Just Occur During Cold and Flu Season. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(6):ofaa200. Available from: <https://academic.oup.com/ofid> [Accessed 28 Nov 2024]. DOI: 10.1093/ofid/ofaa200.

Сведения об авторах

МАЛОВ Сергей Игоревич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «ИГМУ Минздрава России». Адрес: 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. Телефон: +7 (908) 662-64-06; ORCID: 0000-0002-3135-4616; eLibrary SPIN: 5050-3112; e-mail: lynx2000@mail.ru

MALOV Sergey Igorevich – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Infectious Diseases, Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1 Krasnogo Vosstaniya street, 664003 Irkutsk, Russia.

ВИНОКУРОВА Кристина Радиковна – асс. кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «ИГМУ Минздрава России». Адрес: 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. Телефон: +7 (983) 469-67-55; ORCID: 0009-0007-7788-3904; e-mail: k.r.latypova@mail.ru

VINOKUROVA Kristina Radikovna – Assistant Lecturer, Department of Infectious Diseases, Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1 Krasnogo Vosstaniya street, 664003 Irkutsk, Russia.

ИВАНОВ Николай Денисович – ординатор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «ИГМУ Минздрава России». Адрес: 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. Телефон: +7 (914) 516-53-90; ORCID: 0009-0006-3259-2241; e-mail: kolya-ivanov9550@gmail.com

IVANOV Nikolai Denisovitch – Resident, Department of Infectious Diseases. Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1 Krasnogo Vosstaniya street, 664003 Irkutsk, Russia.

МИТРОФАНСКИЙ Дмитрий Сергеевич – ординатор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «ИГМУ Минздрава России». Адрес: 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. Телефон: +7 (908) 654-46-84; ORCID: 0009-0002-1937-1744; e-mail: mitrofansky@yandex.ru

MITROFANSKY Dmitry Sergeevich – Resident, Department of Infectious Diseases, Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1 Krasnogo Vosstaniya street, 664003 Irkutsk, Russia.

ПИМАНКИН Евгений Игоревич – ординатор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «ИГМУ Минздрава России». Адрес: 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. Телефон: +7 (929) 430-98-40; ORCID: 0009-0005-8880-3469; e-mail: pimankine@mail.ru

PIMANKIN Evgeny Igorevich – Resident, Department of Infectious Diseases, Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1 Krasnogo Vosstaniya street, 664003 Irkutsk, Russia.

ТРУБАЧЕЕВА Туяна Самбуевна – ординатор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «ИГМУ Минздрава России». Адрес: 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. Телефон: +7 (999) 643-26-06; ORCID: 0009-0008-1388-4331; e-mail: ttrubacheeva95@mail.ru

TRUBACHEEVA Tatyana Sambuevna – Resident, Department of Infectious Diseases, Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1 Krasnogo Vosstaniya street, 664003 Irkutsk, Russia.

ЦЫДЕНДОРЖИЕВА Анастасия Зоригтуевна – ординатор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «ИГМУ Минздрава России». Адрес: 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. Телефон: +7 (999) 683-25-32; ORCID: 0009-0005-2072-4203; e-mail: atsydendorzhieva@yandex.ru

TSYDENDORZHIEVA Anastasia Zorigtuevna – Resident, Department of Infectious Diseases, Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1 Krasnogo Vosstaniya street, 664003 Irkutsk, Russia.

УДК 616.314.18–002–085

DOI 10.25587/2587-5590-2024-4-26-34

*Дмитриева Т.Г., Кожухова Ж.В., Суздалова В.П.,
Мамонтова С.М., Агаева Л.З.К.*

АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЫ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ СЕРОТИПА W У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Аннотация. Менингококковая инфекция (МИ) является актуальным заболеванием с широким диапазоном клинических проявлений и агрессивным течением. Клиническая картина менингококковой инфекции характеризуется полиморфизмом проявлений от бессимптомных до крайне тяжелых форм, приводящих к летальному исходу в течение нескольких часов. Группой риска по заболеваемости МИ являются дети до 5 лет. Причиной ГФМИ, могут быть 6 серогрупп: А, В, С, W, X и Y. Серотип W до последнего времени не регистрировался в Республике Саха (Якутия). МИ, вызванная *Neisseria meningitidis* W многие авторы отмечают полиморфизм клинической картины генерализованной формы менингококковой инфекции. Характерным является наличие различных атипичных проявлений. В статье представлены три клинических случая пациентов с генерализованной формой менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis*, у двоих заболевание было вызвано серогруппой W. Трое пациентов раннего возраста со сходной клинической картиной не имели контактов, подтвержденных эпидемиологическим исследованием. У всех троих имело место нетипичное начало заболевания, с гастроинтестинального синдрома. В дальнейшем у всех развилась клиника тяжелого менингоэнцефалита. Особенность этих случаев изолированный менингоэнцефалит, без менингококцемии, который по частоте стоит на последнем месте среди генерализованных форм менингококковой инфекции. У двоих больных была выявлена микст инфекция вирусом Эпштейн-Барр. У одного пациента развился артрит, согласно классификации, относящийся к редким формам МИ. У всех пациентов исходом заболевания стала сенсорная тугоухость.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, дети, менингоэнцефалит, *Neisseria meningitidis* W, тугоухость.

Dmitrieva T.G., Kozhukhova Zh.V., Suzdalova V.P., Mamontova S.M., Agaeva L.Z.K.

ATYPICAL COURSE OF THE GENERALIZED FORM OF MENINGOCOCCAL INFECTION SEROTYPE W IN YOUNG CHILDREN

Abstract. Meningococcal infection (MI) is a current disease with a wide range of clinical manifestations and an aggressive course. The clinical picture of meningococcal infection is characterized by polymorphism of manifestations from asymptomatic to extremely severe forms, leading to death within a few hours. The risk group for MI are children under 5 years of age. The GFMI can be caused by 6 serogroups: A, B, C, W, X and Y. Serotype W had not been registered in the Sakha Republic (Yakutia) until recently. With the MI caused by *Neisseria meningitidis* W, a number of authors note the polymorphism of the clinical picture of the generalized form of meningococcal infection. The presence of various atypical manifestations is characteristic. The article presents three clinical cases of patients with generalized meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis*, two of whom had the disease caused by serogroup W. Three young patients with similar clinical picture had no contacts confirmed by epidemiological investigation. All three had an atypical onset of the disease, with gastrointestinal syndrome. Eventually, all developed the clinical picture of severe meningoencephalitis. The peculiarity of these cases is isolated meningoencephalitis, without meningococemia, which is the least common among generalized forms of meningococcal infection. Two patients were diagnosed with mixed infection with Epstein-Barr virus. One patient developed arthritis, according to the classification, related to rare forms of MI. In all patients, the outcome of the disease was sensorineural hearing loss.

Keywords: meningococcal infection, children, meningoencephalitis, *Neisseria meningitidis* W, hearing loss.

Введение

Менингококковая инфекция (МИ) является актуальным заболеванием с широким диапазоном клинических проявлений и агрессивным течением. Различают всего 12 серогрупп *Neisseria meningitidis*. Причиной генерализованных форм МИ (ГФМИ), могут быть 6 серогрупп: А, В, С, W, X и Y. Серотип W стал широко распространяться в мире после вспышки в 2000-2001 годах. В эти годы во время хаджа в Саудовскую Аравию была зарегистрирована всемирная вспышка менингококковой инфекции W-135. До этого менингококки данной серогруппы встречались редко [1, 2]. С 2000 г доля *Neisseria meningitidis* W в структуре заболеваемости менингококковой инфекцией стала увеличиваться. В странах Африки и Латинской Америки эта серогруппа типична почти у половины пациентов с МИ. В Европы и Российской Федерации доля *Neisseria meningitidis* W составляет более чем 30 % [2, 3–13]. При описании течения МИ, вызванной *Neisseria meningitidis* W многие авторы отмечают полиморфизм клинической картины генерализованной формы менингококковой инфекции. Характерным является наличие различных атипичных проявлений. Кроме классических проявлений поражения центральной нервной системы (ЦНС), таких как менингококцемия и менингит, у больных были описаны случаи энтерита, перитонита, пневмонии, эндокардита, фасциита, эпиглоттита, остеомиелита. Во многих публикациях отмечается [14, 15, 12, 16-19], что для данного варианта менингококковой инфекции, характерно тяжелое течение и высокая летальность.

К атипичным проявлениям генерализованной формы МИ, вызванной *Neisseria meningitidis* W относят гастроинтестинальные симптомы и картину острого живота. Такие случаи описаны в Великобритании и Голландии. У этих пациентов был выявлен южноамериканский штамм *Neisseria meningitidis* W. Заболевание протекало в крайней степени тяжести и с высокой летальностью [20-22]. Группой риска по заболеваемости МИ всегда были дети до 5 лет. В странах Латинской Америки, где циркулирует, так называемый южноамериканский штамм NmW от 25 % до 38 % случаев заболевания приходится на детей раннего возраста.

Заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекцией в Российской Федерации имело многолетнюю тенденцию к снижению. Однако, за период 2017–2019 гг. отмечен рост показателя заболеваемости на 33 % и выявлены признаки начала периодического подъема заболеваемости. Летальность при менингококковой инфекции остается на высоком уровне. В 2022 г. показатель составил 13 %. Значительный вклад в показатель летальности внесли дети до 5 лет (18 %), в особенности дети первого и второго года жизни [23].

В настоящей статье представлены три клинических случая атипичного течения ГФМИ у детей раннего возраста.

Клинические случаи

Клинический случай 1. Мальчик в возрасте 1 г. 5 мес. заболел 25.04.23 г. начало заболевания острое с подъема температуры тела до 38,7°C, двукратной рвоты и жидкого стула 2 раза. Обратились за медицинской помощью. Участковый педиатр поставила диагноз ОРВИ и назначила симптоматическую терапию. На следующий день ребенок осмотрен хирургом по поводу сильных болей в животе. Хирургическая патология не подтверждена и ребенок направлен в Детскую инфекционную клиническую больницу (ДИКБ). При поступлении, на 2-й день болезни, состояние расценено как тяжелое. Мальчик вялый, все время спит, при принудительном пробуждении монотонно плачет, температура тела – 38,9°C, одышка до 44 дыхательных движений (дд) в мин. При осмотре отмечена ригидность затылочных мышц, положительный рефлекс Бабинского (верхний) с обеих сторон. Кожа бледная, чистая. При поступлении поставлен диагноз: G0.9 бактериальный менингит неуточненный. A09.0 Другой и неуточненный гастроэнтерит инфекционного происхождения. С диагностической целью проведена спинномозговая пункция (СМП). При исследовании ликвора выявлен цитоз до 438 в мкл (норма 14-15 /мкл), нейтрофилов 80 % (норма 5 %), повышение белка до 2.25 г/л (норма 0,22-0,33 г/л) и сахара до 3.50 ммоль/л (норма 2,78-3,89 ммоль/л). При исследовании ликвора

методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выделена DNA Epstein- Barr virus (VEB) и DNA *Nisseria meningitides*.

В общем анализе крови (ОАК) при нормальном количестве лейкоцитов наблюдался умеренный нейтрофиллез: число лейкоцитов (WBC) $6.74 \times 10^9/\text{л}$ (норма 5-12 $10^{12}/\text{л}$), Нейтрофилы (Neu) 71.70 % (норма 30-65 %), лимфоцит (Lym) 20.40 % (норма 25-60 %), Моноциты (Mon) 7.50 % (норма 2-10 %). Выявлены значительные изменения гемостаза: тромбиновое время (ТВ) 48.30 сек. (норма 11-15 сек.), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 96.40 сек. (норма 25-37 сек.), фибриноген 6.50 г/л (норма 2-4 г/л), международное нормализованное отношение (МНО) 1.39 (норма 0,8-1,2), протромбиновый индекс (ПТИ) 67,50 % (норма 70-120 %), Д-димер 958.00 микрог/л (до 300 микрог/л).

По результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) визуализированы множественные очаги и участки острой ишемии в перивентрикулярном белом веществе теменных височных долей с обеих сторон, вероятнее всего, как проявления энцефалита. Легкой степени пролапс миндалин мозжечка через большое затылочное отверстие. Признаки двухстороннего среднего отита.

Больному была назначена комбинированная антибактериальная терапия: Ампициллина сульбактам 1600/сут и Цефотаксим 1800 мг/сут. С противовирусной целью – в/в Ацикловир 600 мг/сут в течение 15 дней, затем препарат Виферон 150000 МЕ x 2 раза в день per os. С нейропротекторной и нейрометаболической целью был назначен Цитофлавин 6,6 мл в/в, Пантогам 2,0 x 2 раза в день per os. Инфузионная терапия с целью поддержания адекватного объема циркулирующей крови и кислотно-щелочного проводилась кристаллоидными растворами.

На 3-й день болезни ребенок осмотрен неврологом, который поставил диагноз: Острый вирусно-бактериальный менингоэнцефалит, вызванные *Nisseria meningitides* и VEB, тяжелой степени. По тяжести состояния ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ). На 4-й день болезни в ОАК отмечается рост числа лейкоцитов до $11.50 \times 10^9/\text{л}$ (норма 5-12 $10^9/\text{л}$).

На 7-й день болезни ребенок переведен из ОАРИТ в отделение в связи со стабилизацией состояния. На фоне проводимого лечения уменьшилась гиперестезия, зрачки круглые, фото-реакция живая симметричная. Бульбарных нарушений нет. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные. Тонус мышц повышен в дистальных отделах ног. Рефлекс Бабинского вызывается с двух сторон. Ригидности мышц затылка нет.

На 14-й день болезни получены результаты исследования биоматериала из Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами: установлена принадлежность к менингококку *Nisseria meningitidis* серогруппы W.

На 16-й день болезни появились жалобы на снижение слуха.

На 26-й день болезни состояние больного стабильное, с положительной динамикой; температура тела нормальная, ребенок активный, самостоятельно садится, встает, узнает близких, аппетит в норме. Ликвор санировался. Сохраняется астенический синдром – мальчик быстро устает. Мама отмечает снижение слуха. Ребенок выписан с диагнозом: А 39.0 Генерализованная форма менингококковой инфекции. Острый бактериально-вирусный менингоэнцефалит, вызванный *Nisseria meningitidis* и Epstein – Barr virus. Тяжелой степени. Состояние после гемотрансфузии Эритроцитарной массы.

По рекомендации невролога мальчик направлен в психоневрологическое отделение (ПНО) педиатрической клиники республиканской больницы № 1 Национально центра медицины (ПК РБ № 1 НЦМ) для дальнейшего обследования и лечения. В профильном отделении пациенту был установлен диагноз: Н90.6 Смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость двусторонняя. Сенсо-невральная тугоухость IV ст. слева. Глухота справа. в плане – операция по кохlearной имплантации.

Клинический случай 2. Мальчик в возрасте 1 г. 7 мес. заболел 26.04.23 г. Заболевание началось остро – поднялась температуры тела до 39°C, рвота фонтаном. Родители самостоятельно обратились за медицинской помощью в ДИКБ. При поступлении 27.04.23 г. состояние ребенка было расценено как среднетяжелое, самочувствие снижено, отказывается от еды, рвота 6 раза, боли в животе, температура тела 36.4°C. Менингеальных симптомов и высыпаний на коже отмечено не было. Диагноз при поступлении: A09.0. гастроэнтерит и колит инфекционного неуточненного происхождения средней тяжести, токсикоз 1 степени, эксикоз 2 степени. В ОАК отмечен нейтрофильный лейкоцитоз: WBC до $18.69 \times 10^9/\text{л}$ (норма 5-12 $10^9/\text{л}$), Neu – Н 85,2 % (норма 30-65 %), Lym – 11.30 % (норма 25-60 %), Mon – 3.50 % (норма 2-10 %). На следующий день состояние ребенка с отрицательной динамикой. Мальчик в сознании (самостоятельно открывает глаза, на осмотр плачет, самостоятельно двигается) Самочувствие резко снижено, ребенок слабый, самостоятельно не встает, не ходит. Запрокидывает голову, но менингеальные симптомы не четкие. Отмечается негативная реакция на прикосновение. На момент осмотра сыпи на коже нет. Изменений со стороны черепно-мозговых нервов и бульбарных нарушений нет. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные. Тонус мышц снижен, отмечена диффузная мышечная гипотония. С диагностической целью проведена СМП. Ликвор мутный, цитоз $17073/\text{мкл}$ (норма 14-15 /мкл), нейтрофилы 97 % (норма 5 %), эритроциты 5-6-7, белок 1,1г/л (норма 0,22 до 0,33 г/л), сахар 2,1ммоль/л (норма 2,78-3,89 ммоль/л). При исследовании ликвора методом ПЦР выделена DNA VEB и DNA *Nisseria meningitidis*. С диагнозом: острый менингит, тяжелой степени тяжести ребенок переведен в ОАРИТ. Больному была назначена комбинированная антибактериальная терапия: Амоксиклав 1200/сут и Цефотаксим 1980 мг в/в. С противовирусной целью – в/в Ацикловир 600 мг/сут в течение 20 дней, затем препарат Виферон 150000 МЕ х 2 раза в день per rectum. С дезинтоксикационной и дегидратационной целью проводилась инфузионная терапия кристаллоидными растворами. С нейροпротекторной и нейрометаболической целью был назначен Цитофлавин 9,9 мл в/в.

У матери ребенка бактериологическим методом из зева и носа выделен был *Nisseria meningitidis*. Материал отправили на исследование в Российский референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами. На 16 день болезни был получен результат: установлена принадлежность к менингококку *Nisseria meningitidis* серогруппы W.

На 8-й день болезни проведена МРТ ГМ. По результатам исследования выявлен участок острой ишемии на границе с лобной и теменной долей с переходом на заднюю ножку внутренней капсулы и задний отдел скорлупы слева, множественные патологические очаги и участки в белом веществе больших полушарий с обеих сторон, также мелкий патологический очаг в ножке мозжечка слева (данные изменения, вероятнее всего, на фоне энцефалита). В тот же день ребенок осмотрен неврологом, поставлен диагноз: острый вирусно-бактериальный менингоэнцефалит, вызванный менингококком и VEB тяжелой степени.

На 11-й день болезни появились жалобы на слабость, повышение температуры тела до 38,5°C, боли в коленном суставе. При осмотре левое колено отечное, болезненное при пальпации, ограничено в движении. В ОАК отмечен лейкоцитоз до $17.95 \times 10^9/\text{л}$ (норма 5-12 $10^9/\text{л}$) с нейтрофилезом до 75,3 % (30-65 %). Было проведено УЗИ коленных суставов. По результатам исследования визуализирована полоска свободной жидкости в проекции левого коленного сустава толщиной до 0,6-0,7 см, справа жидкость не определяется. С противовоспалительной целью назначен препарат Ибупрофен в дозе 10 мг/кг. На фоне проводимой терапии картина артрита купировалась через 7 дней.

На 12-й день болезни получены результаты исследования биоматериала матери ребенка из Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами. *Nisseria meningitidis* выделенная из носоглотки – установлена принадлежность к менингококку серогруппы W.

На 21-й день болезни проведена контрольная СМП, которая показала санацию ликвора. Ребенок переведен из ОАРИТ в отделение на фоне стабилизации состояния, с положительной динамикой.

На 24-й день болезни сделана МРТ ГМ, по результатам которой у ребенка выявлена лакунарная киста в скорлупе слева.

Ребенок выписан из ДИКБ на 28 день болезни (27 день лечения в стационаре) с диагнозом: А 39.0 Генерализованная форма менингококковой инфекции. Острый бактериально-вирусный менингоэнцефалит, *Nisseria meningitidis* и VEB, тяжелой степени тяжести. Состояние с положительной динамикой, самочувствие удовлетворительное. Менингеальны симптомов нет. Сохраняется умеренно сниженный мышечный тонус и жалобы на снижение слуха.

После выписки родители ребенка были направлены в сурдологический центр ПК РБ № 1 НЦМ. После обследования ребенку был выставлен диагноз: Н90.3 Нейросенсорная потеря слуха двусторонняя. Двусторонняя глухота. Мальчику была проведена кохлеарная имплантация с двух сторон.

Клинический пример 3. Мальчик в возрасте 7 мес. Со слов мамы ребенок заболел 26.04.2023, когда поднялась температур тела выше 38,5°C. Обратились за медицинской помощью, ребенку была назначена симптоматическая терапия. В течение суток состояние пациента ухудшалось температуры тела поднималась выше 39°C, появилась рвота, многократная, жидкий водянистый стул, со слизью 2 раза. Мальчик был направлен на лечение в детское отделение центральной районной больницы. В стационаре была назначена инфузионная терапия. На фоне проводимого лечения состояние не улучшалось, температура тела поднималась выше 39°C, на высоте лихорадке был однократно эпизод судорог. В связи с тяжелым состоянием пациента, он был по санавиации направлен в г. Якутск в ДИКБ с направительным диагнозом Н65.9 – Негнойный средний отит неуточненный; D50.9 Железодефицитная анемия неуточненная 2 степени; R56.0 – Фебрильные судороги.

В приемном покое ДИКБ состояние ребенка расценено как тяжелое, температура тела 38,9°C, одышка до 48 дд в мин, тахикардия до 140 уд. в мин. Самочувствие резко снижено, аппетит плохой, ребенок слабый, крика нет, стонет, на осмотр болезненная гримаса, гиперестезия, на свет замуривает глаза, за предметом не следит. Положение на спине правая рука согнута в локтевом суставе, левая рука вытянута вдоль туловища, глаза закрыты. Изменений со стороны черепно-мозговых нервов нет. Бульбарных нарушений нет. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные. Мышечный тонус снижен, ограничение движений в правой руке и ноге. Диагноз при поступлении – острый менингит. По тяжести состояния ребенок госпитализирован в ОАРИТ, где были зафиксированы клонико-тонические генерализованные судороги, купированные введением препарата Реланиум в возрастной дозировке. В ОАК не отмечено изменений со стороны лейкоцитарной формулы. С диагностической целью проведена СМП. СМЖ слабо-мутная, цитоз 261.30 /мкл (норма 14-15 /мкл), нейтрофилы 86 % (норма 5 %), белок 1.38 г/л (норма 0,22 до 0,33 г/л), сахар 0.40 ммоль/л (норма 2,78-3,89 ммоль/л).. В ОАРИТ ребенок осмотрен неврологом. Диагностирован острый гнойный менингоэнцефалит, менингококковой этиологии, тяжелой степени. Правосторонний гемипарез. На МРТ ГМ выявлен очаг острой ишемии в перивентрикулярной зоне треугольника слева вероятно на фоне энцефалита. Избыточное накопление парамагнетика по твердой мозговой оболочке. МР-признаки перинатальной энцефалопатии. При исследовании ликвора методом ПЦР обнаружена DNA *Nisseria meningitidis*. Результаты УЗИ головного мозга: пестрая паренхима головного мозга, расширение межполушарной щели, гиперэхогенные включения в проекции сосудистого сплетения. Больному была назначена комбинированная антибактериальная терапия: в течение 6 дней Цефотаксим 1800 мг/сут и Амоксиклав 1200 мг/сут, с 7-го дня болезни – Меропенем 360 мг. С противовирусной целью – Ацикловир 20 мг/кг/сут в течение 11 дней, затем препарат Виферон 150000 МЕ x 2 раза в день per rectum. С дезинтоксикационной и дегидратационной целью проводилась

инфузионная терапия кристаллоидными растворами. С нейропротекторной и нейрометаболической целью был назначен Цитофлавин 10 мл, Пантогам 2,0 x 2 раза в день per os. С противосудорожной целью – Депакин 57,64 мг/мл из расчета 30мг/кг/сут.

На 22-й день болезни состояние оставалось тяжелым, но с положительной динамикой. Ребенок стал активнее, на осмотр реагирует адекватно, берет игрушки, гулит, аппетит хороший. Мышечный тонус справа снижен. Проведена контрольная СМП. Цитоз снизился до 20 кл. в мкл, за счет лимфоцитов. В ОАК отмечен нормоцитоз по лейкоцитам $7,3 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула без изменений. Ребенок переведен из ОАРИТ в отделение.

На 30-й день болезни ребенок повторно осмотрен неврологом. Рекомендован перевод в профильное отделение для дальнейшего лечения.

В ПНО мальчику был установлен диагноз: состояние после острого менингоэнцефалита, вызванного *Nisseria meningitidis*, тяжелой степени тяжести. Правосторонний гемипарез. Задержка речевого развития, доречевой период. Ребенок был обследован в сурдологическом центре. Пациенту поставлен диагноз: Н90.6 Смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость двусторонняя. Двусторонняя глухота. Ребенку была проведена кохлеарная имплантация с двух сторон.

Заключение

Генерализованные формы МИ вызванные *Nisseria meningitidis* серогруппы W, нередко имеют атипичную клиническую картину. К таким вариантам относится наличие гастроинтестинального синдрома в дебюте заболевания. У всех пациентов не было картины менингокемии. Перед нами почти одновременное появление трех случаев со сходной клинической картиной у детей раннего возраста. Во всех трех случаях родители незамедлительно обратились за медицинской помощью и при появлении неврологической симптоматики дети были полноценно обследованы и получали адекватную терапию. При этом у всех имело место тяжелое течение заболевания, имевшее в исходе нейросенсорную тугоухость. *Nisseria meningitidis* серогруппы W был выявлен у одного пациента и у матери другого. Но практически идентичная клиническая картина, позволяет заподозрить у третьего больного сходную этиологию. В республике Саха (Якутия) *Nisseria meningitidis* серогруппы W у детей с ГФМИ ранее не выявлялся. Впервые данная сергруппа была обнаружена в г.Якутске в 2022 г. у ребенка с локализованной формой менингококковой инфекции (назофарингит). Появление трех случаев ГФМИ у детей раннего возраста из разных населенных пунктов, не имевших контакта друг с другом, может свидетельствовать о завозе и распространении *Nisseria meningitidis* серогруппы W на территории республики. Данные клинические случаи показывают, что МИ остается актуальной, а новые варианты инфекции могут иметь атипичное течение.

Литература

1. Fazio C., Neri A., Vacca P. et al. Cocirculation of Hajj and non-Hajj strains among serogroup W meningococci in Italy, 2000 to 2016. *Euro Surveill.* 2019; 24(4):1800183. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.4.1800183
2. Иванова М.В. Особенности течения генерализованной менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогруппы W135/ Иванова М.В. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. и др.//Детские инфекции. – 2016. – № 4. – С. 57–60.
3. Pelton S.I. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. *Adolesc Health.* 2016; 59 (2):3–11. DOI: 10.1016/j. jadohealth.2016.04.012
4. Peterson M.E., Li Y., Bita A., Moureau A., et al. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J Glob Health.* 2019; 9(1):010409. DOI: 10.7189/jogh.09.010409
5. Russcher A., Fanoy E., van Olden G.D.J. et al. Necrotising fasciitis as atypical presentation of infection with emerging *Neisseria meningitidis* serogroup W (MenW) clonal complex 11, the Netherlands. March 2017. *Euro Surveill.* 2017; 22(23): 30549. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.23.30549

6. Mustapha M.M., Marsh J.W., Harrison L.H. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970–2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine*. 2016; 34(13):1515–1523. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.02.014
7. Королева М.А. Эпидемиологические особенности генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы W, в мире и Российской Федерации /Королева М.А., Миронов К.О., Королева И.С.// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2018. – 3. – С. 16–23
8. Лобзин Ю.В. Семейные случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W /Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Маркова К.В. и др.// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – 98(1). – С. 242–245.
9. Лобзин Ю.В. Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга /Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. и др.// Журнал инфектологии. – 2016. – 8(1). – С. 19–25.
10. Матосова С.В., Миронов С.В., Платонов А.Е., Шипулина О.Ю., Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я. Молекулярнобиологический мониторинг *N. meningitidis* на территории Москвы с 2011 по 2015 г. / Матосова С.В., Миронов С.В., Платонов А.Е. и др.//Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – 2. – С. 4–9.
11. Миронов К.О. Характеристика *Neisseria meningitidis* серогруппы W, циркулирующей на территории Москвы, с помощью массового параллельного секвенирования /Миронов К.О., Животова В.А., Матосова С.В. и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – 4(95). – С. 33–38.
12. Нагибина М.В. Генерализованная форма менингококковой инфекции, вызванная *N. meningitidis* серогруппы W, на территории г. Москвы в 2011–2016 гг. / Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я., Матосова С.В. и др.// Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – 1(24). – С. 100–105.
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018; 268. https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php.ELEMENT_ID=10145
14. Hellum M, Ovstebo R, Brusletto BS et al. Microparticle-associated tissue factor activity correlates with plasma levels of bacterial lipopolysaccharides in meningococcal septic shock. *Thromb Res*. 2014; 133: 507–514
15. Ladhari S.N., Beebeejaun K., Lucidarme L. et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin. Infect. Dis*. 2015; 60(4): 578-85.
16. Bethea J., Makki S., Gray S. et al. Clinical characteristics and public health management of invasive meningococcal group W disease in the East Midlands region of England, United Kingdom, 2011 to 2013. *Euro Surveill*. 2016; 21(24). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.24.30259
17. Knol M., Ruijs W.L.M., Melker H.E. et al. Plotseling toename van invasieve meningokokkenziekte serogroep W in 2015 en 2016. *Infectieziekten Bulletin*. 2017; 28 (1):P. 23–28.
18. Abad R., Vázquez J.A. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. *J Infect*. 2016; 73(3):P. 296–297. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.06.010
19. Bratcher H.B., Corton C., Jolley K.A. et al. A gene-by-gene population genomics platform: de novo assembly, annotation and genealogical analysis of 108 representative *Neisseria meningitidis* genomes. *BMC Genomics*. 2014; 15: 1138. DOI: 10.1186/1471-2164-15-1138
20. Mohamed Issa, Paula Mölling, Magnus Unemo et al. *Neisseria meningitidis* serogroup W-135 isolated from healthy carriers and patients in Sudan after the Hajj in 2000. *Scand. J Infect Dis*. 2003; 35(4):P. 230.
21. Popovic T., Sacchi C.T., Reeves M.W., et al. *Neisseria meningitidis* serogroup W135 isolates associated with the ET-37 complex. *Emerg Infect Dis*. 2000; 6: 428-429
22. Aguilera J.F., Perrocheau A., Meffre C. et al. Outbreak of serogroup W135 meningococcal disease after the Hajj pilgrimage, Europe, 2000. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8: 761-767
23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей

лей и благополучия человека, 2022; 370. <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwjnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf>

References

1. Fazio C., Neri A., Vacca P. et al. Cocirculation of Hajj and non-Hajj strains among serogroup W meningococci in Italy, 2000 to 2016. *Euro Surveill.* 2019; 24(4):1800183. DOI: 10.2807/1560–7917.ES.2019.24.4.1800183
2. Ivanova M.V. Skripchenko N.V., Vil'nic A.A. i dr. Osobnosti techenija generalizovanoj meningokokkovoj infekcii, vyzvannoj meningokokkom serogruppy W135. *Detskie infekcii.* 2016; 4:57–60. (in Russian)
3. Pelton S.I. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. *Adolesc Health.* 2016; 59 (2):3–11. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2016.04.012
4. Peterson M.E., Li Y., Bitá A., Moureau A., et al. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J Glob Health.* 2019; 9(1):010409. DOI: 10.7189/jogh.09.010409
5. Russcher A., Fanoy E., van Olden G.D.J. et al. Necrotising fasciitis as atypical presentation of infection with emerging *Neisseria meningitidis* serogroup W (MenW) clonal complex 11, the Netherlands. March 2017. *Euro Surveill.* 2017; 22(23): 30549. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.23.30549
6. Mustapha M.M., Marsh J.W., Harrison L.H. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970–2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine.* 2016; 34(13):1515–1523. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.02.014
7. Koroleva M.A., Mironov K.O., Koroleva I.S. Jepidemiologicheskie osobnosti generalizovanoj formy meningokokkovoj infekcii, obuslovennoj *Neisseria meningitidis* serogruppy W, v mire i Rossijskoj Federacii. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2018; 3:16–23. (in Russian)
8. Lobzin Ju.V., Skripchenko N.V., Markova K.V. i dr. Semejnye sluchai meningokokkovoj infekcii, vyzvannoj *Neisseria meningitidis* serogruppy W. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2019; 98(1):242–245. (in Russian)
9. Lobzin Ju.V., Skripchenko N.V., Vil'nic A.A. i dr. Kliniko-jepidemiologicheskie aspekty generalizovanoj meningokokkovoj infekcii u detej i podrostkov Sankt-Peterburga. *Zhurnal infektologii.* 2016; 8(1):19–25. (in Russian)
10. Matosova S.V., Mironov S.V., Platonov A.E. i dr. Molekularnobiologicheskij monitoring *N. meningitidis* na territorii Moskvy s 2011 po 2015 g. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni.* 2016; 2:4–9. (in Russian)
11. Mironov K.O., Zhivotova V.A., Matosova S.V. i dr. Harakteristika *Neisseria meningitidis* serogruppy W, cirkulirujushhej na territorii Moskvy, s pomoshh'ju massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika.* 2017; 4(95):33–38. (in Russian)
12. Nagibina M.V., Vengerov Ju.Ja., Matosova S.V. i dr. Generalizovannaja forma meningokokkovoj infekcii, vyzvannaja *N. meningitidis* serogruppy W, na territorii g. Moskvy v 2011–2016 gg. *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie.* 2018; 1(24):100–105. (in Russian)
13. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2017 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka, 2018; 268. https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145 (in Russian)
14. Hellum M, Ovstebo R, Brusletto BS et al. Microparticle-associated tissue factor activity correlates with plasma levels of bacterial lipopolysaccharides in meningococcal septic shock. *Thromb Res.* 2014; 133: 507–514
15. Ladhari S.N., Beebeejaun K., Lucidarme L. et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60(4):578–85.
16. Bethea J., Makki S., Gray S. et al. Clinical characteristics and public health management of invasive meningococcal group W disease in the East Midlands region of England, United Kingdom, 2011 to 2013. *Euro Surveill.* 2016; 21(24). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.24.30259

17. Knol M., Ruijs W.L.M., Melker H.E. et al. Plotselinge toename van invasieve meningokokkenziekte serogroep W in 2015 en 2016. *Infectieziekten Bulletin*. 2017; 28 (1):23–28.
18. Abad R., Vázquez J.A. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. *J Infect*. 2016; 73(3):296–297. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.06.010
19. Bratcher H.B., Corton C., Jolley K.A. et al. A gene-by-gene population genomics platform: de novo assembly, annotation and genealogical analysis of 108 representative *Neisseria meningitidis* genomes. *BMC Genomics*. 2014; 15: 1138. DOI: 10.1186/1471-2164-15-1138
20. Mohamed Issa, Paula Mölling, Magnus Unemo et al. *Neisseria meningitidis* serogroup W-135 isolated from healthy carriers and patients in Sudan after the Hajj in 2000 *Scand. J Infect Dis*. 2003; 35(4):230.
21. Popovic T., Sacchi C.T., Reeves M.W., et al. *Neisseria meningitidis* serogroup W135 isolates associated with the ET-37 complex. *Emerg Infect Dis*. 2000; 6:428–429
22. Aguilera J.F., Perrocheau A., Meffre C. et al. Outbreak of serogroup W135 meningococcal disease after the Hajj pilgrimage, Europe, 2000. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8:761–767.
23. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022; 370. <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwjnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf> (in Russian)

Сведения об авторах

ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна – доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии и детской хирургии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677016 г. Якутск, ул. Ойунского, 27. Тел. +7 914 231 08 39. E-mail: dtg63@mail.ru

DMITRIEVA Tatiana Gennadievna – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677016, Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27. Phone: +7 914 231 08 39. E-mail: dtg63@mail.ru

КОЖУХОВА Жанна Витальевна – зав. инфекционным бактериально-диагностическим отделением ГБУ «Детская клиническая инфекционная больница». Адрес: 677005 г. Якутск, ул. Курашова, 91/3. Тел. +7 968 156 93 10. E-mail: jannakojuhova@mail.ru

KOZHUKHOVA Zhanna Vitalievna – head, Department of Infectious Bacterial Diagnostics, Children's Clinical Infectious Diseases Hospital. Address: 677005 Yakutsk, ul. Kurashova, 91/3. Phone: +7 968 156 93 10. E-mail: jannakojuhova@mail.ru

СУЗДАЛОВА Варвара Петровна – врач инфекционного бактериально-диагностического отделения ГБУ «Детская клиническая инфекционная больница». Адрес: 677005 г. Якутск, ул. Курашова, 91/3. Тел. +7 964 4152508. E-mail: variasuzd@mail.ru

SUZDALOVA Varvara Petrovna – physician, Department of Infectious Bacterial Diagnostics, Children's Clinical Infectious Diseases Hospital. Address: 677005 Yakutsk, ul. Kurashova, 91/3. Phone: +7 964 4152508. E-mail: variasuzd@mail.ru.

МАМОНТОВА Сардана Миловна – врач инфекционного бактериально-диагностического отделения ГБУ «Детская клиническая инфекционная больница». Адрес: 677005 г. Якутск, ул. Курашова, 91/3. Тел. +7 964 0778854. E-mail: sardanamamont@mail.ru

MAMONTOVA Sardana Mirovna – physician, Department of Infectious Bacterial Diagnostics, Children's Clinical Infectious Diseases Hospital. Address: 677005 Yakutsk, ul. Kurashova, 91/3. Phone: +7 964 0778854. E-mail: sardanamamont@mail.ru

АГАЕВА Лейла Зияфат Кызы – студентка педиатрического отделения Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677016 г. Якутск, ул. Ойунского, 27. Тел. +7 924 8667114. E-mail:

AGAYEVA Leila Ziyafat Kyzy – student, Pediatric Department, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677016, Yakutsk, ul. Oyunskogo, 27. Phone: +7 924 8667114. E-mail: agaeva.lejla

*Загородняя Е.Б., Ушницкий И.Д., Юркевич А.В., Сувырина М.Б.,
Загородный А.С., Иванова О.П.*

АКТИВНОСТЬ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЁМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Аннотация. Проведенные исследования показывают, что красный плоский лишай (КПЛ) имеет широкий спектр клинических проявлений в полости рта, где основным морфологическим элементом поражения являются папулезные высыпания, сопровождающиеся с воспалительными и пролиферативными процессами. При этом этиологические факторы и патогенетические механизмы развития в настоящее время до конца не выяснены. При многих патологических состояниях организма в механизме повреждения структуры клеточных мембран, нарушении их проницаемости ведущая роль отводится окислительному стрессу, который сопряжен с повышенной выработкой активных форм кислорода, оказывающих выраженное реактивное воздействие. Для состояния окислительного стресса (ОС) прежде всего типично наличие дисбаланса в соотношении про- и антиоксидантной систем в направлении усиления первой, что, возможно, способствует развитию воспалительно-деструктивных очагов поражения в СОПР при КПЛ.

Целью исследования являлось изучение активности свободно-радикальных процессов в сыворотке крови у пациентов с КПЛ СОПР для избирательного подхода к назначению корректирующей терапии. Изучение параметров биохемилюминесценции проведено у 66 реципиентов с КПЛ СОПР возрастной категории от 35 до 65 лет и контрольной группы, в которую вошли 33 человека сходного возраста, без клинических проявлений заболеваний СОПР. Методом хемилюминесценции (ХМЛ) оценивали интенсивность свободно-радикальных процессов в сыворотке крови с использованием спектрометра LS 50B «PERKIN ELMER». Регистрировали спонтанную, индуцированную Fe^{2+} и иницированную H^2O^2 в присутствии люминола хемилюминесценцию. Полученные данные отображали в относительных единицах.

Результаты ХМЛ в сыворотке крови у реципиентов, имеющих клинические проявления КПЛ в полости рта, показали динамическую характеристику усиления свободно-радикальных процессов. При этом были выявлены фактические данные ослабления антиокислительного барьера систем антиоксидантной защиты (Ssp, h, Sind-1, Slum, H и Sind-2) по сравнению аналогичных данных контрольной группы. Показатели ХМЛ отражают увеличение продукции свободных радикалов липидной природы и ослабление антиокислительного барьера у лиц с КПЛ СОПР, что свидетельствует о развитии ОС в организме в целом.

Принимая во внимание развитие состояния системного ОС при КПЛ СОПР, обоснованным является своевременная его коррекция путём включения антиоксидантов в комплекс общего лечения для сокращения длительности проявлений очагов поражений и оказания положительного эффекта проводимой терапии.

Ключевые слова: красный плоский лишай, слизистая полости рта, воспаление, пролиферативный процесс, сыворотка крови, свободно-радикальное окисление, окислительный стресс, антиоксидантная антирадикальная защита, хемилюминесценция, активные формы кислорода.

*Zagorodnya E.B., Ushnitsky I.D., Yurkevich A.V., Suvyrina M.B.,
Zagorodny A.S., Ivanova O.P.*

THE ACTIVITY OF FREE RADICAL PROCESSES IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH LICHEN PLANUS ERYTHEMATOSUS OF THE ORAL MUCOSA

Annotation. This research says that lichen ruber planus (LRP) has a wide range of clinical manifestations in the oral cavity, where the main morphological element of the lesion is papular rashes accompanied by inflammatory and proliferative processes. At the same time, the etiological factors and pathogenetic mechanisms of development are currently not fully understood. In many pathological conditions of the body, oxidative stress plays a leading role in the mechanism of damage to the structure of cell membranes, violation of their

permeability, which is associated with increased production of reactive oxygen species, which have a pronounced reactive effect. For the state of oxidative stress (OS), first of all, it is typical to have an imbalance in the ratio of the pro- and antioxidant systems in the direction of strengthening the former, which possibly contributes to the development of inflammatory and destructive lesions in the COPR with CPL. The aim of the study was to study the activity of free radical processes in the blood serum of patients with CPL COPR for a selective approach to the appointment of corrective therapy. Materials and methods of research. The study of biochemiluminescence parameters was carried out in 66 recipients with CPL SOPR, age group from 35 to 65 years and a control group that included 33 people of similar age, without clinical manifestations of diseases of SOPR. The intensity of free radical processes in blood serum was assessed by chemiluminescence (CML) using the LS 50B "PERKIN ELMER" spectrometer. Spontaneous, Fe²⁺-induced and H₂O₂-initiated chemiluminescence in the presence of luminol was recorded. The obtained data were displayed in relative units. Results. The obtained results by the method of chemiluminescence (CML) in serum in recipients with clinical LRP manifestations in the oral cavity determine the dynamic characteristic of intensification of free-radical processes. At the same time, actual data on the weakening of the antioxidant protection systems barrier (Ssp, h, Sind-1, Slum, H and Sind-2) were revealed compared to similar data of the control group. Discussion. CML indicators reflect an increase in the production of free radicals of a lipid nature and a weakening of the antioxidant barrier in individuals with CPL COPR, which indicates the development of OS in the body as a whole. Conclusion. Taking into account the development of the state of systemic OS in CPL COPR, it is justified to correct it in a timely manner by including antioxidants in the general treatment complex to reduce the duration of manifestations of lesions and to provide a positive effect of the therapy.

Keywords: lichen ruber planus, oral mucosa, inflammation, proliferative process, blood serum, free radical oxidation, oxidative stress, antioxidant antiradical protection, chemiluminescence, reactive oxygen species.

Введение

Среди всех патологий слизистой ротовой полости особое значение отдают КПЛ, в структуре стоматологической заболеваемости относится к наиболее часто встречающимся хроническим рецидивирующим дерматозам, проявляющимся на СОПР [1, 3, 7, 9].

Изучение природы происхождения заболевания продолжается и в настоящее время. По мнению большинства авторов, инициаторами развития красного плоского лишая могут быть экзогенные и эндогенные риск-факторы нейрогенной, иммунной, вирусной, эндокринной природы, оказывающие негативное воздействие на СОПР, также болезнь может быть признаком влияния отдельных лекарственных средств и патологии внутренних органов и систем [1, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Красный плоский лишай отличается большим клиническим полиморфизмом проявлений на слизистой ротовой полости в виде папулезных высыпаний наряду с воспалительно-деструктивными и пролиферативными процессами [1, 3, 7, 9].

При многих патологических состояниях организма в механизме повреждения структуры клеточных мембран, нарушении их проницаемости ведущая роль отводится окислительному стрессу, который сопряжен с повышенной выработкой активных форм кислорода, оказывающих выраженное реактивное воздействие [2, 4, 5, 6].

Формирование состояния окислительного стресса при участии активных форм кислорода (АФК) сопровождается высокой интенсивностью свободно-радикальных процессов в тканевых структурах. Повреждающее воздействие АФК приводит к развитию воспалительной реакции слизистой рта при КПЛ и играет ключевую роль в патогенезе патологических процессов, протекающих при данном заболевании. Для состояния окислительного стресса, прежде всего, типично наличие дисбаланса в соотношении прооксидантной и антиоксидантной систем в направлении усиления первой, что возможно способствует развитию воспалительно-деструктивных очагов повреждения в СОПР при КПЛ. Проведен анализ биохимических параметров активности свободно-радикальных процессов в сыворотке крови при КПЛ СОПР, показывающий усиление продукции свободных радикальных форм на фоне ослабления антирадикальной защиты. Приведены доводы для применения антиоксидантных средств в комплексе с традиционной

терапией при КПЛ СОПР с целью коррективки, параметров соотношения биохимических показателей [4, 6].

Установленные изменения соотношения параметров антиоксидантных и прооксидантных систем сыворотки крови являются проявлением окислительного стресса на системном уровне и представляют собой единый процесс, происходящий у пациентов в СОПР при КПЛ.

Цель исследования – изучить активность свободно-радикальных процессов в сыворотке крови у пациентов с КПЛ СОПР для избирательного подхода к назначению корректирующей терапии.

Материалы и методы исследования

Исследование биохемиллюминесценции проводилось на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» (г. Хабаровск), где обследовано 66 реципиентов с КПЛ СОПР основной группы возрастной категории от 35 до 65 лет (в среднем $54,3 \pm 1,3$ лет), в том числе мужчин – 18 (27,2 %) и женщин – 48 (72,8 %), с продолжительностью течения болезни в среднем $2,18 \pm 0,47$ года.

В группу сравнительного контроля вошли 33 человека сходного возраста, без клинических проявлений заболеваний СОПР. В исследовании не участвовали лица, имеющие тяжёлые соматические заболевания, также женщины в период беременности и лактации.

Для определения параметров активности свободно-радикальных процессов в обследуемых группах проводили взятие 10 мл венозной крови, после образования сгустка кровь центрифугировали, полученную сыворотку подвергали изучению.

Методом хемиллюминесценции (ХМЛ) оценивали активность свободно-радикального процесса в сыворотке крови, где применяли спектрометр «LS 50B» («Perkin Elmer», США). Фиксировали спонтанную и индуцированную Fe^{2+} ХМЛ: а) спонтанную (Sp), уровень зависит от интенсивности образования свободных радикалов; б) индуцированную вспышку (h), характеризующую наличие гидроперекисей липидов; в) светосумму (Sind-1), свидетельствующую об интенсивности продукции перекисных радикалов.

Изменения параметров ХМЛ, инициированной перекисью водорода в присутствии люминола, оценивали по соответствующим показателям: а) люминол-зависимого свечения (Slum), уровень которой связан с концентрацией гидроксил-радикалов; б) максимум свечения (H) свидетельствует об резистентности материала исследования к перекисному окислению; в) свечение (Sind-2), показатель которого отражает активность антиоксидантной антирадикальной системы. Полученные данные выражали в относительных единицах интенсивности хемиллюминесценции.

Для обработки данных использовали компьютерные программы Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (Software, США) с вычислением средних значений и их стандартного отклонения, стандартной ошибки. Для определения достоверности изучаемых параметров использовали критерий Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Проведена оценка состояния свободно-радикального статуса при КПЛ СОПР. Выраженность свободно-радикальных процессов в сыворотке крови у реципиентов с КПЛ СОПР анализировали по уровню продукции токсичных радикалов и антиокислительной активности систем АОЗ в сравнении с группой контроля.

Полученные результаты хемиллюминесценции сыворотки крови пациентов КПЛ СОПР демонстрируют усиление свободно-радикальных процессов и ослабление антиокислительного барьера систем АОЗ (Sp, h, Sind-1, Slum, H и Sind-2) относительно сходных показателей контрольной группы.

Зарегистрировано повышение уровня образования активных форм кислорода у больных КПЛ СОПР, где показатель светосуммы спонтанной ХМЛ (Sp), связанный с интенсивностью генерации свободных радикалов, был в 1,2 раза больше в сравнении с данными группы контроля ($1,152 \pm 0,094$ и $1,335 \pm 0,045$ отн. ед.; $p < 0,05$).

Разрушительное воздействие генерируемых активных форм кислорода выражается в усилении свободно-радикального процесса в группе пациентов КПЛ СОПР, установлено повышение концентрации гидроперекисей липидов по уровню быстрой вспышки (h) индуцированной ХМЛ, который превысил в 1,2 раза ($1,567 \pm 0,108$ против $1,789 \pm 0,053$ отн. ед.; $p < 0,05$) идентичный показатель контрольной группы.

Преобладание быстрых темпов развития окислительного стресса было зафиксировано у пациентов основной группы. Величина светосуммы (Sind-1), характеризующая скорость накопления токсичных продуктов перекисного окисления липидов, у пациентов КПЛ СОПР превысила в 1,3 раза ($3,121 \pm 0,245$ против $3,946 \pm 0,143$ отн. ед.; $p < 0,05$) контрольные величины.

Проведенный динамический анализ данных ХМЛ, инициированной перекисью водорода с люминолом, подтверждает повышение концентрации гидроксил-радикалов в сыворотке крови у пациентов основной изучаемой группы, где значение люминол-зависимого ХМЛ (Slum) превышало аналогичный показатель группы контроля в 1,3 раза ($1,276 \pm 0,125$ против $1,584 \pm 0,051$ отн. ед.; $p < 0,05$).

В условиях активного образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов у пациентов КПЛ СОПР одновременно происходит снижение антиокислительного барьера организма, проявляющийся в снижении активности антиоксидантной антирадикальной защиты, показатель светосуммы перекись-индуцированной ХМЛ (Sind-2) у больных с КПЛ СОПР превышал в 1,3 раза ($2,65 \pm 0,123$ против $3,371 \pm 0,170$ отн. ед.; $p < 0,05$) контрольные параметры.

Динамика указанных изменений ХМЛ происходит наряду с ослаблением устойчивости к свободно-радикальному окислению, уровень индуцированного свечения (H), демонстрирующий способность организма к перекисному окислительному процессу, усилился в 1,5 раза ($1,873 \pm 0,078$ против $2,874 \pm 0,119$ отн. ед.; $p < 0,05$) в отличие от контрольных значений.

Полученные результаты исследования кинетики хемилюминесценции сыворотки крови позволяют сделать вывод, что при КПЛ СОПР, в отличие от исходных данных контрольной группы, происходит нарушение соотношения между свободно-радикальными процессами и антиоксидантной защиты на системном уровне, что обусловлено наличием оксидантной нагрузки на фоне снижения степени АОЗ.

Показатели ХМЛ отражают увеличение продукции свободных радикалов липидной природы и ослабление антиокислительного барьера у лиц с КПЛ СОПР, что свидетельствует о развитии окислительного стресса в организме в целом.

Заключение

Деструктивное действие токсичных радикалов выявляется при окислительно-стрессовых состояниях организма, что сопровождается активизацией процессов СРО в участках поражения КПЛ, которые создают предпосылки развития деструктивных процессов в СОПР. Выявленный дисбаланс соотношения прооксидантной и антиоксидантной систем в сторону усиления первой, проявляющейся в активации процессов СРО и угнетении АОЗ сыворотки крови при КПЛ СОПР, может служить предпосылкой для применения антиоксидантной терапии с учётом состояния биохимических систем организма. Принимая во внимание развитие состояния системного окислительного стресса при КПЛ СОПР, обоснованным является своевременная его коррекция путём включения антиоксидантов в комплекс общего лечения для сокращения длительности проявлений очагов поражений и оказания положительного эффекта проводимой терапии.

Литература

1. Аксамит Л.А. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Связь с общей патологией. Диагностика. Лечение / Л.А. Аксамит, А.А. Цветкова. – М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 288 с.
2. Басов А.А. Биохимические особенности процессов свободнорадикального окисления и локальной продукции гуморальных факторов защиты в ротовой полости при ишемической болезни сердца с нор-

мальным и нарушенным углеводным обменом / А.А. Басов, В.А. Акопова, Е.В. Гизей [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6 (141). – С. 34 – 38.

3. Дмитриева Л.А. Терапевтическая стоматология / Л.А. Дмитриева, Ю.М. Максимовский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 888 с.

4. Дзугкоева Ф.С. Влияние комплексного лечения с электрохимически активированной системой на показатели перекисного окисления липидов – антиокислительную систему и функциональные показатели слизистой оболочки полости рта у больных красным плоским лишаем / Ф.С. Дзугкоева, О.М. Мрикаева, Е.А. Такоева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6 (141). – С. 88 – 92.

5. Проскурнина Е.В. Свободные радикалы как участники регуляторных и патологических процессов / Е.В. Проскурнина, Ю.А. Владимиров // Фундаментальные науки – медицине: Биофизические медицинские технологии / Под ред. А.И.Григорьева, Ю.В. Владимирова. Т. 1. М.: МАКС Пресс, 2015. – С. 38 – 71.

6. Седова Л.А. Оптимизация терапии эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Л.А. Седова, И.М. Корсунская, Н.И. Сюч // Доктор.Ру. – 2013. – № 4 (82). – С. 65 – 68.

7. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. Arch Dermatol Res (2016) 308:539–51. doi:10.1007/s00403-016-1667-2.

8. Garcia-Pola MJ, Llorente-Pendas S, Seoane-Romero JM, et al. Thyroid disease and oral lichen planus as comorbidity: a prospective case-control study. Dermatology (2016) 232:214–9. doi:10.1159/000442438.

9. Gupta S, Jawanda MK. Oral lichen planus: an update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management. Indian J Dermatol (2015) 60:222–9. doi:10.4103/0019-5154.156315.

10. Lavaee F, Majd M. Evaluation of the association between oral lichen planus and hypothyroidism: a retrospective comparative study. J Dent (Shiraz) (2016) 17:38–42.

11. Olson MA, Rogers RR, Bruce AJ. Oral lichen planus. Clin Dermatol (2016) 34:495–504. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.023.

12. Vucicevic BV, Savage NW, Brailo V, et al. The significance of oral and systemic factors in Australian and Croatian patients with oral lichen planus. Acta Dermatovenereol Croat (2014) 22:97–102.

References

1. Aksamit LA. Diseases of the oral mucosa. Connection with general pathology. Diagnostics. Treatment / L.A. Aksamit, A.A. Tsvetkova. – Moscow: MEDpress-inform, 2020:288 p. (in Russian)

2. Basov AA. Biokhimicheskiye osobennosti protsessov svobodnoradikal'nogo okisleniya i lokal'noy produktsii gumoral'nykh faktorov zashchity v rotovoy polosti pri ishemicheskoy bolezni serdtsa s normal'nym i narushennym uglevodnym obmenom. In: Basov AA, Akopova VA, Gizey YeV, et al. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik, 2013;6(141):34–38. (in Russian)

3. Dmitrieva LA. Therapeutic dentistry. In: Dmitrieva LA, Maksimovsky YuM. – Moscow: GEOTAR-Media, 2019:888. (in Russian)

4. Dzugkoeva FS. The influence of complex treatment with an electrochemically activated system on indicators of lipid peroxidation – the antioxidant system and functional indicators of the oral mucosa in patients with lichen planus. In: Dzugkoeva FS, Mrikaeva OM, Takoeva EA, et al. Kuban Scientific Medical Bulletin, 2013;6(141):88–92. (in Russian)

5. Proskurnina EV. Free radicals as participants in regulatory and pathological processes. In: Proskurnina EV, Vladimirov YuA. Fundamental sciences –medicine: Biophysical medical technologies. Ed. Grigorieva AI, Vladimirova YuV. T.I.M.:MAX Press, 2015:38–71. (in Russian)

6. Sedova LA. Optimization of therapy for the erosive-ulcerative form of lichen planus of the oral mucosa. In: Sedova LA, Korsunskaya IM, Syuch NI. Doctor.Ru. 2013;4(82):65–68. (in Russian)

7. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. Arch Dermatol Res. 2016;308:539–51. doi:10.1007/s00403-016-1667-2.

8. Garcia-Pola MJ, Llorente-Pendas S, Seoane-Romero JM, et al. Thyroid disease and oral lichen planus as comorbidity: a prospective case-control study. Dermatology. 2016;232:214–9. doi:10.1159/000442438.

9. Gupta S, Jawanda MK. Oral lichen planus: an update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J Dermatol.* 2015;60:222–9. doi:10.4103/0019-5154.156315.
10. Lavaee F, Majd M. Evaluation of the association between oral lichen planus and hypothyroidism: a retrospective comparative study. *J Dent (Shiraz).* 2016;17:38–42.
11. Olson MA, Rogers RR, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 2016;34:495–504. doi:10.1016/j.clindermatol.2016.02.023.
12. Vucicevic BV, Savage NW, Brailo V, et al. The significance of oral and systemic factors in Australian and Croatian patients with oral lichen planus. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2014;22:97–102.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Сведения об авторах

ЗАГОРОДНЯЯ Екатерина Борисовна – к. мед. наук, доцент кафедры стоматологии терапевтической, врач стоматолог-терапевт высшей квалификационной категории, Дальневосточный государственный медицинский университет. Адрес: Россия, Хабаровск. E-mail: charon78@rambler.ru; <http://orcid.org/0009-0005-6490-4628>

ZAGORODNYAYA Ekaterina B. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, dentist-therapist of the highest qualification category, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; e-mail: charon78@rambler.ru; <http://orcid.org/0009-0005-6490-4628>

УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич – доктор мед. наук, проф., заведующий кафедрой терапевтической, хирургической, ортопедической стоматологии и стоматологии детского возраста ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: г. Якутск, тел.: 89241708940, e-mail: incadim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4044-3004>

USHNITSKY Innokenty Dmitrievich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapeutic, Surgical, Orthopedic Dentistry and Pediatric Dentistry of the Northeastern Federal State Educational Institution named after M.K. Ammosov, Yakutsk, tel.: 89241708940, e-mail: incadim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4044-3004>

ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович – доктор мед. наук, декан стоматологического факультета, заведующий кафедрой стоматологии ортопедической, врач стоматолог-ортопед высшей квалификационной категории, Дальневосточный государственный медицинский университет. Адрес: Россия, Хабаровск. E-mail: dokdent@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1746-5878>

YURKEVICH Alexander V. – Doctor of Medical Sciences, Dean of the Faculty of Dentistry, Head of the Department of Orthopedic Dentistry, orthopedic dentist of the highest qualification category, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; e-mail: dokdent@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-1746-5878>

СУВЫРИНА Марина Борисовна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии терапевтической, врач стоматолог-терапевт высшей квалификационной категории, Дальневосточный государственный медицинский университет. Адрес: Россия, Хабаровск. E-mail: drsuwirina@rambler.ru; <http://orcid.org/0009-0001-2723-7994>

SUVYRINA Marina B. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, dentist-therapist of the highest qualification category, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; e-mail: drsuwirina@rambler.ru; <http://orcid.org/0009-0001-2723-7994>

ЗАГОРОДНИЙ Александр Сергеевич – канд. мед. наук, заведующий стоматологической поликлиникой, врач стоматолог-ортопед высшей квалификационной категории, 301 Военный клинический госпиталь Минобороны России. Адрес: Россия, Хабаровск. E-mail: charon78@rambler.ru; <http://orcid.org/0009-0007-1311-2246>

ZAGORODNY Alexander S. – Candidate of Medical Sciences, Head of the dental clinic, orthopedic dentist of the highest qualification category, 301 Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Khabarovsk, Russia; e-mail: charon78@rambler.ru; <http://orcid.org/0009-0007-1311-2246>

ИВАНОВА Ольга Павловна – доктор мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник Лаборатории перспективных медицинских исследований ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет». Адрес: Россия, Кемерово. E-mail: olgae-75@mail.ru; ORCID.org/0000-0002-1459-7747

IVANOVA Olga P. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Advanced Medical Research, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia; e-mail: olgae-75@mail.ru; ORCID.org/0000-0002-1459-7747.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Заморщикова О.М., Слепцова С.С., Слепцов С.С.

ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА D У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Аннотация. Актуальность изучения вирусного гепатита D связана с возрастающей распространенностью заболевания по всему миру и агрессивным клиническим течением по сравнению с другими парентеральными гепатитами. Республика Саха (Я) – это территория РФ с высоким уровнем распространения вируса гепатита D среди коренного населения. Хроническая HDV-инфекция приводит к быстрому формированию инвалидизирующих форм болезни печени, при этом эффективной противовирусной терапией охвачены не все нуждающиеся пациенты. Целью работы является изучение клинико-лабораторных особенностей течения HDV-инфекции среди коренного населения РС(Я) для дальнейшего использования данных в разработке прогностической модели по выявлению риска тяжелого течения HD-цирроза печени. Нами исследовано 157 пациентов в разной стадии болезни в возрасте от 22 до 77 лет, из которых 71 мужчина и 86 женщин, средний возраст составил $48 \pm 10,5$ лет. Было установлено, что у 30,6 % хронический гепатит протекает без тяжелого фиброза печени, у 56,1 % больных наблюдается цирроз, у 13,3 % гепатокарцинома. Цирроз печени формируется в среднем через 6,8 лет после выявления анти-HDV. Эпидемиологически значимыми факторами риска тяжелого течения были наличие в анамнезе перенесенного острого гепатита B ($p=0,038$) и наличие внутрисемейного контакта ($p=0,02$). Изучение клинико-лабораторной картины показало нарастание тяжести состояния пациентов с формированием цирроза и рака печени. Микст-репликация HBV/HDV достоверно чаще ($p<0,001$) наблюдалась у пациентов с ЦП и ГЦК. Общая летальность среди пациентов составила 17,8 %, основной причиной смерти явилась нарастающая печеночная недостаточность.

Заключение: Территория РС (Я) неблагополучна по распространенности хронических форм HDV-инфекции. Проведенный анализ подтвердил в 69 % высокий риск развития тяжелого фиброза среди коренного населения, что требует усиления мероприятий по ранней диагностике осложнений, а также увеличения охвата противовирусным лечением пациентов в регионе.

Ключевые слова: факторы риска, Якутия, вирус гепатита D, хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, анти-HDV, HBsAg, РНК HDV, печеночная недостаточность, портальная гипертензия.

Zamorshchikova O.M., Sleptsova S.S., Sleptsov S.S.

COURSE OF CHRONIC HEPATITIS D IN THE INDIGENOUS POPULATION OF THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA)

Abstract. The relevance of studying viral hepatitis D is associated with the increasing prevalence of the disease worldwide and an aggressive clinical course compared to other parenteral hepatitis. The Sakha Republic (Yakutia) is a territory of the Russian Federation with a high level of prevalence of hepatitis D virus among the indigenous population. While effective antiviral therapy does not cover all patients in need, chronic HDV-infection leads to the rapid formation of disabling forms of liver disease. The aim of the work was to study the clinical and laboratory features of the course of HDV-infection among the indigenous population of the Sakha Republic (Yakutia) for further use of data in the development of a prognostic model to identify the risk of severe course such as HD-cirrhosis of the liver. We examined 157 patients at different stages of the disease: 71 men and 86 women, aged between 22 and 77 years, with the average age at 48 ± 10.5 years. It was found that 30.6 % of chronic hepatitis proceeds without severe liver fibrosis; 56.1 % of patients have cirrhosis; and 13.3 % have hepatocarcinoma. Liver cirrhosis develops on average 6.8 years after detection of anti-HDV. Epidemiologically significant risk factors for severe course are a history of acute hepatitis B ($p=0.038$) and intrafamilial contact ($p=0.02$). The study of the clinical and laboratory picture showed an increase in the severity of the patients' condition with the formation of cirrhosis and liver cancer. Mixed replication of HBV/HDV was significantly

more often ($p < 0.001$) observed in patients with cirrhosis and HCC. The overall mortality rate among patients was 17.8 % and the main cause of death was progressive liver failure.

Conclusion: The territory of the Sakha Republic (Yakutia) is unfavorable in terms of the prevalence of chronic forms of HDV infection. The analysis confirmed a high risk of developing severe fibrosis among the indigenous population in 69 %, which requires strengthening measures for the early diagnosis of complications, as well as increasing the coverage of antiviral treatment for patients in the region.

Keywords: risk factors, Yakutia, hepatitis D virus, chronic hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, anti-HDV, HBsAg, HDV RNA, liver failure, portal hypertension.

Введение

Вирусный гепатит D является одной из значимых проблем современного здравоохранения, что связано с его нарастающей распространенностью в мире: до 11 – 14,6 % среди HBsAg-позитивных лиц с быстро прогрессирующим формированием тяжелого фиброза печени и высокой потребностью пациентов с HDV-инфекцией в эффективном противовирусном лечении на ранних стадиях заболевания [1, 2, 3]. На территории Российской Федерации зарегистрировано несколько регионов с высоким уровнем заболеваемости вирусного гепатита: Республика Саха (Якутия), Тыва и Дагестан [4, 5, 6]. В Якутии неблагоприятная эпидемиологическая ситуация сохраняется на протяжении многих лет [7, 8, 9]. Высокий уровень заболеваемости хроническим гепатитом D связан с постоянной циркуляцией HBV-и HDV-инфекций, что неизбежно ведет к развитию тяжелых осложнений, таких как цирроз и рак печени [10, 11].

На 01.01.2024 г. в регистре «Хронические вирусные гепатиты в РС (Я)» [12] состояло 14991 пациент, из них доля лиц с гепатитом B составила 53 %, а удельный вес ХГД у лиц с HBsAg был равен 17,9 %. По частоте осложнений гепатит D занимает ведущую позицию. Так, доля HDV-инфекции среди лиц с циррозом составила 44,9 %, раком печени – 26,6 %.

По отчетным данным МЗ РС (Я) заболеваемость злокачественными новообразованиями печени в РС (Я) ежегодно превышает средние показатели заболеваемости по РФ и за 2023 г. составила 19,3 на 100 тыс. нас., что в 1,4 раза выше, чем в 2022 г.

Ежегодная смертность от исходов хронических вирусных гепатитов в РС (Я), по нашим данным, в течение последних 10 лет колеблется от 79 до 120 случаев в год, 25,5 % случаев летальных исходов происходит по причине тяжелых осложнений гепатита D.

Целью исследования является изучение клинико-лабораторных особенностей течения при HDV-инфекции среди коренного населения Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования

Изучены истории болезни 157 пациентов, из которых 71 мужчина и 86 женщин, в возрасте от 22 до 77 лет, средний возраст $48 \pm 10,5$ лет. Пациенты находились на стационарном лечении в отделении для лечения больных вирусными гепатитами «ГБУ РС (Я) «ЯРКБ»» с сентября 2020 по декабрь 2022 гг. Были изучены клинико-демографические характеристики, такие как пол, возраст, стаж инфицирования, форма заболевания печени (цирроз, рак). Проведены общеклинические, иммунологические и молекулярно-генетические методы исследования у лиц с HBV и HDV.

Диагноз хронического гепатита D устанавливался на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных, а также результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости, фиброэластометрии печени, МСКТ и МРТ брюшной полости. Диагностика цирроза печени проведена по балльной шкале в соответствии с классификацией Child-Turcotte-Pugh, диагностика гепатокарциномы осуществлена по системе TNMB в соответствии с Барселонской классификацией.

Обработка данных проведена с использованием пакета программ *StatTech v.3.1.8* (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели в исследовании описывались с использованием средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % довери-

тельного интервала (95 % ДИ). В случаях, когда данные не имели нормального распределения, применялись медиана (Me) и нижний и верхний квартили (Q1-Q3).

Для сравнения трех групп по количественному показателю использовался критерий Краскала-Уоллиса. При анализе процентных долей в многопольных таблицах сопряженности применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Уровень статистической значимости результата был принят при $p < 0.05$.

Результаты

Все пациенты, вошедшие в клиническую группу (n=157), являлись коренными жителями республики, по национальности – саха. При распределении по нозологическим формам выявлено, что у 30,6 % (n=48) пациентов диагностирован хронический гепатит D без тяжелого фиброза. Клинически выраженный фиброз печени выявлен у 69,4 %, в стадии цирроза печени наблюдалось 56,1 % (n=88), а у 13,3 % (n=21) пациентов была диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома.

Распределение пациентов по возрастным группам показало, что 47,2 % (74 чел.) больных были в возрастной группе «от 18 до 44 лет», а 40,1 % (63 чел.) и 12,7 % (20) в возрастной группе «от 45 до 59 лет» и «от 60 до 75 лет». При анализе возраста пациентов в зависимости от тяжести формы болезни выявлено следующее: чем старше возрастная группа, тем выше удельный вес группы пациентов с ГЦК ($p=0,035$), при этом частота встречаемости хронического гепатита D достоверно выше в возрастной группе от 18 до 44 лет ($p=0,039^*$). Удельный вес пациентов с циррозом печени во всех возрастных группах составил более 50 % (табл. 1). Такое распределение форм гепатита связано с естественным течением хронической HDV-инфекции с ранним развитием цирроза печени.

Таблица 1 – Распределение лиц с HDV-инфекцией по возрастной группе в зависимости от стадии болезни (n = 157)

Формы болезни	18 – 44 лет	45 – 59 лет	60+ лет	p
	чел. (в %)	чел. (в %)	чел. (в %)	
ХГ	25 (33,7)	20 (31,7)	3 (15,0)	0,039* $p_{18-44 \text{ лет} - 60-75 \text{ лет}} = 0,035$
ЦП	42 (56,8)	36 (57,2)	10 (50,0)	
ГЦК	7 (9,5)	7 (11,1)	7 (35,0)	

* – статистическая значимость различий ($p < 0,05$)

При распределении по полу на разных стадиях заболевания не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,835$). У обоих полов в абсолютном количестве преобладали более тяжелые формы гепатита (табл. 2). Так, женщины с циррозом печени составили 53,4 %, а с гепатоцеллюлярной карциномой 52,4 %, а мужчины 46,6 % и 47,6 %.

Таблица 2 – Распределение лиц с HDV-инфекцией по полу в зависимости от стадии болезни (n=157)

Пол	Нозологические формы HDV			p
	ХГ	ЦП	ГЦК	
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)	
Мужчины	20 (41,7)	41 (46,6)	10 (47,6)	0,835
Женщины	28 (58,3)	47 (53,4)	11 (52,4)	

Проведенный анализ эпидемиологического анамнеза в зависимости от стадии болезни показал, что из 157 пациентов острый вирусный гепатит с желтухой отмечался в анамнезе у 50 (31,8 %) человек. В прошлом имелись факты гемотрансфузий у 22 (14,1 %), оперативные вмешательства у 20 (12,7 %) обследованных, 19 (12,2 %) человек связывали инфицирование с ин-

вазивными медицинскими вмешательствами, в том числе с эндоскопическими, гинекологическими и стоматологическими манипуляциями. Указание на внутрисемейный контакт, куда были включены члены семьи – мать, отец, сестры/братья, муж – дали 46 (29,2 %) обследованных. Выявлено, что факторами риска формирования цирроза и рака печени были наличие в анамнезе перенесенного острого гепатита В ($p=0,038$), а также наличие внутрисемейного контакта ($p=0,02$) у больного (табл. 3).

Таблица 3 – Распределение факторов передачи HDV-инфекции в зависимости от стадии болезни (n=157)

Факторы риска инфицирования HDV	ХГ	ЦП	ГЦК	p
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)	
Острый гепатит В в анамнезе	15 (31,3)	30 (34,2)	10 (47,6)	0,038*
Семейный контакт с HBV/HDV	7 (14,6)	31 (35,2)	8 (38,0)	0,020*
Гемотрансфузии в анамнезе	9 (18,7)	12 (13,6)	1 (4,8)	0,649
Инвазивные медицинские процедуры	8 (16,7)	8 (9,1)	1 (4,8)	0,203
Операции в анамнезе	9 (18,7)	7 (7,9)	1 (4,8)	0,213
Итого	48 (100)	88 (100)	21 (100)	

* – статистическая значимость различий ($p < 0,05$)

У обследуемой группы пациентов наблюдалась разнообразная сопутствующая патология, среди которых наиболее частыми были заболевания:

- желудочно-кишечного тракта, в т.ч. эрозивный гастрит, хронический холецистит, хронический панкреатит – 45,2 %;
 - сердечно-сосудистой системы, в т.ч. артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца – 20,4 %;
 - мочеполовой системы, в т.ч. хронические заболевания почек – 18,5 %;
 - эндокринной системы, в т.ч. сахарный диабет II типа, ожирение, аутоиммунный тиреоидит, диффузная и узловая форма зоба с гипотиреозом, тиреотоксикозом – 11,5 %;
 - опорно-двигательного аппарата – 8,9 %, в т.ч. артрозы различной локализации, остеопороз, болезни позвоночника;
 - органов дыхания, в т.ч. бронхиты, бронхиальные астмы различного генеза – 6,3 %;
 - нервной системы, в т.ч. нейро-дегенеративные заболевания, эпилепсия – 3,8 %
- Злоупотребление алкоголем было зафиксировано в медицинской документации у 8 пациентов (5 %).

Далее представлено распределение имеющихся сопутствующих заболеваний в зависимости от формы гепатита, в группе пациентов с циррозом и раком печени наличие патологии сердечно-сосудистой системы имело статически значимое различие ($p=0,042$), что вероятно связано с повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний с увеличением возраста пациентов (табл. 4).

Таблица 4 – Распределение сопутствующей патологии при HDV-инфекции в зависимости от стадии болезни (n=157)

Заболевания	ХГ	ЦП	ГЦК	p
	n=48	n=88	n=21	
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)	
Нервной системы	1 (2,1)	4 (4,5)	1 (4,8)	0,752
Эндокринной системы	4 (8,3)	13 (14,8)	1 (4,8)	0,310
Опорно-двигательного аппарата	3 (6,2)	9 (10,2)	2 (9,5)	0,735
Дыхательной системы	3 (6,2)	5 (5,7)	2 (9,5)	0,810

Сердечно-сосудистой системы	4 (8,3)	22 (25,0)	6 (28,6)	0,042*
Пищеварительной системы	17 (35,4)	41 (46,6)	13 (61,9)	0,117
Мочеполовой системы	7 (14,6)	16 (18,2)	6 (28,6)	0,385

* – статистическая значимость различий ($p < 0,05$)

Для установления влияния длительности болезни на течение гепатита проанализированы два периода: длительность от момента инфицирования вирусом гепатита В и обнаружения анти-HDV (табл. 5). Длительность наличия HBsAg в среднем составила при ХГД $17,5 \pm 10,6$ лет (95 % ДИ 14,4 – 20,6), ЦП $21,5 \pm 12,8$ лет (95 % ДИ 18,8 – 24,3), ГЦК $17,3 \pm 11,2$ лет (95 % ДИ 12,2 – 22,4).

Таблица 5 – Длительность наличия HBsAg в зависимости от формы гепатита (n=157)

Формы гепатита	наличие HBsAg на момент осмотра (лет)			p
	N	M±SD	95 % ДИ	
ХГ	48	$17,5 \pm 10,6$	14,4-20,6	0,113
ЦП	88	$21,5 \pm 12,8$	18,8-24,3	
ГЦК	21	$17,3 \pm 11,2$	12,2-22,4	

В следующей таблице представлен анализ длительности наличия анти-HDV в зависимости от формы гепатита, где период от момента установления диагноза гепатита D до формирования ЦП был в среднем равен 6,8 годам, до установления ГЦК составил 8,3 года (табл. 6).

Таблица 6 – Длительность наличия анти-HDV в зависимости от формы гепатита (n=157)

Формы гепатита	наличие анти-HDV на момент осмотра (лет)			p
	N	Me	Q1-Q3	
ХГ	48	7,5	3,9-14,3	0,808
ЦП	88	6,8	3,8-12,8	
ГЦК	21	8,3	4,0-11,2	

При анализе клинической картины у наблюдаемой группы пациентов выявлена статически значимая зависимость интенсивности клинических проявлений от степени тяжести течения гепатита D (табл. 7). Наиболее распространенным из них является астенический синдром: пациенты жаловались на повышенную утомляемость, общую слабость ($p=0,009$), нарушения аппетита, сна и настроения ($p=0,001$), многих пациентов беспокоили тяжесть и ноющие боли в правом подреберье, а также суставные боли ноющего характера ($p=0,004$). Желтуха ($p=0,001$), геморрагический синдром ($p=0,001$) и отечность ($p=0,001$) чаще наблюдались в группах с выраженным фиброзом печени.

У пациентов с хроническим гепатитом (n=48) основным синдромом был астеновегетативный, который наблюдался в 45,8 % случаев, симптомы в виде расстройства аппетита, сна, настроения наблюдались у 45,8 % больных, в 25 % случаев были артралгии, тяжесть и дискомфорт в правом подреберье регистрировались в 58,3 % случаев, иктеричность склер и желтушность кожных покровов и гепатомегалия выявлена у 18,8 %, наличие кожных проявлений таких как пальмарная эритема наблюдались у 31,2 %

При HD-циррозе печени астенический синдром наблюдался у 67 % больных, желтуха у 54,5 %, болевой синдром в 70,8 % случаев. Кровоточивость десен, носа и кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода регистрировались в 94,3 % случаев. Гепатомегалия и спленомегалия регистрировались у 28,4 % и 72,7 % больных.

У пациентов с ГЦК все синдромы были более выраженными, астенический, геморрагический синдромы и увеличение размеров селезёнки встречались практически у всех пациентов. Болевой синдром имел постоянный ноющий характер, наряду с периферическими отеками, с развитием асцита у 90,5 % больных.

Таблица 7 – Частота клинических симптомов у больных с HDV-инфекцией в зависимости от формы гепатита (n=157)

Симптомы/синдромы	ХГ	ЦП	ГЦК	P
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)	
Астено-вегетативный	22 (45,8)	59 (67,0)	17 (81,0)	0,009*
Нарушение аппетита, сна, настроения	22 (45,8)	80 (90,9)	20 (95,2)	0,001*
Отечный	1 (2,1)	44 (50,0)	19 (90,5)	0,001*
Тяжесть/боли в правом подреберье	28 (58,3)	62 (70,5)	18 (85,7)	0,069
Геморрагический	1 (2,1)	83 (94,3)	21 (100)	0,001*
Желтуха	9 (18,8)	48 (54,5)	16 (76,2)	0,001*
Гепатомегалия	9 (18,8)	25 (28,4)	5 (23,8)	0,457
Спленомегалия	2 (4,2)	64 (72,7)	19 (90,5)	0,001*
Артралгии	12 (25,0)	39 (44,3)	14 (66,7)	0,004*
Телеангиоэктазии, пальмарная эритема	15 (31,2)	79 (89,8)	20 (95,2)	0,001*

* – статистическая значимость различий (p < 0,05)

Ниже представлены результаты исследования периферической крови (n=157) лиц с хроническим гепатитом D и его осложнениями, где наиболее часто выявляются нарастающая анемия в виде снижения уровня гемоглобина, эритроцитов (p<0,001), а также снижение уровней лейкоцитов и тромбоцитов (p<0,001), которые имеет прямую зависимость от стадии болезни и являются проявлениями хронической печеночной недостаточности.

Таблица 8 – Характеристика показателей общего анализа крови в зависимости от формы HDV (n = 157)

Показатель	Me (Q1-Q3)			P
	ХГ	ЦП	ГЦК	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,8 (4,9-6,5)	3,5 (2,9-4,5)	3,3 (2,3-4,0)	0,001*
Гемоглобин, г/л	131 (122-140)	124 (108-134)	109 (100-123)	
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,2 (3,9-4,5)	3,6 (3,3-3,9)	3,3 (3,1-3,6)	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	191 (168-217)	107 (77-141)	106 (78-112)	

* – статистическая значимость различий (p < 0,05)

При исследовании уровня сывороточных аминотрансфераз выявлено достоверно значимое повышение уровня аспартатаминотрансферазы (p<0,001), щелочной фосфатазы (p<0,001) и гамма-глутамилтранспептидазы (p<0,001). Также имеется достоверно значимая зависимость стадии HDV-гепатита от показателей белково-синтетической функции печени, таких как снижение уровня альбумина (p<0,001), фибриногена (p<0,001) и протромбинового индекса (p<0,001). Высокий уровень альфа-фетопротеина (p<0,001) был прогностически неблагоприятным фактором течения заболевания у пациентов с ГЦК, где выявлено повышение пороговых значений в 90 % случаев (табл. 9).

Таблица 9 – Характеристика лабораторных показателей периферической крови в зависимости от формы HDV (n = 157)

Показатель	Me (Q1-Q3)			P
	ХГ	ЦП	ГЦК	
АЛТ, Ед/л	45,5 (24,9-68,3)	57,6 (42,1-77,2)	57,6 (42,1-77,2)	0,036*
АСТ, Ед/л	38,5 (24,8-50,8)	63,9 (44,9-89,5)	73,6 (50-117,4)	0,001*
Общий билирубин, ммоль/л	14,2 (11,2-18,8)	23,0 (16,0-31,5)	30,0 (22,0-51,1)	0,001*
Прямой билирубин, ммоль/л	4,5 (3,3-7,0)	9,9 (4,3-14,0)	15,3 (10,6-23,8)	0,001*
Альбумин, г/л	42,0 (38,0-44,0)	32,9 (29,9-37,0)	28,0 (26,0-32,8)	0,001*
Общий белок, г/л	76,0 (70,0-79,4)	69,3 (65,0-76,2)	67,8 (62,8-72,0)	0,001*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	118 (79-148)	196 (151-228)	191 (178-245)	0,001*
Гамма-глутамил транспептидаза, Ед/л	51 (33-72)	96 (60-153)	84 (53-163)	0,001*
Креатинин, мкмоль/л	76,0 (65,7-83,2)	77,0 (65,0-88,2)	78,0 (70,0-95,0)	0,484
α-фетопроtein, нг/мл	5,0 (3,9-8,7)	11,0 (5,4-17,5)	31,0 (12,5-74,5)	0,001*
ПТИ, %	99,0 (97,8-112,0)	68,3 (56,2-82,8)	75,0 (58,2-82,0)	0,001*
Фибриноген, г/л	3,2 (3,1-3,5)	3,0 (2,5-3,3)	2,8 (2,1-3,0)	0,001*

* – статистическая значимость различий (p < 0,05)

При исследовании репликативной активности методом ПЦР (n=157), моно-репликация HDV выявлена у 59 человек, микст-репликация HDV у 98 человек. В группе ХГД без цирроза печени преобладала моно-репликация, наблюдавшаяся у 83,3 %, микст-репликация составила 16,7 %. В группе лиц с HD-циррозом печени микст-репликация наблюдалась в 79,5 % случаях, а моно-репликация у 20,5 % больных. У пациентов с ГЦК микст-репликация зарегистрирована в 95,2 % случаев. Таким образом, с увеличением тяжести заболевания и нарастанием степени фиброза наблюдается репликация вирусов HBV и HDV (табл. 10).

Таблица 10 – Анализ репликации HBV и HDV в зависимости от стадии болезни (n=157)

Репликация вирусов	Формы HDV			P
	ХГ	ЦП	ГЦК	
	чел. (%)	чел. (%)	чел. (%)	
РНК HDV +ДНК HBV	8 (16,7)	70 (78,5)	20 (95,2)	< 0,001* P _{ГЦК-ХГД} < 0,001 P _{ХГД-ЦП} < 0,001
РНК HDV	40 (83,3)	18 (20,5)	1 (4,8)	

* – статистическая значимость различий (p < 0,05)

Агрессивное течение гепатита D при микст-репликации HBV/HDV подтверждаются исследованиями, проведенными ранее на территории Якутии [13, 14].

Общая летальность при гепатите D составила 17,8 % (28). Причинами смерти стали нарастающая хроническая печеночная недостаточность в 14 случаях, раковая интоксикация и кахексия в 8 случаях, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода в 3 случаях, острая сердечная недостаточность в 2 случаях, ОРДС на фоне COVID-19 в 1 случае. Летальность пациентов с ЦП составила 11,4 %, с подтвержденной ГЦК составила 6,4 %.

Выводы

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом D на территории Якутии остается на высоком уровне, ежегодно растет число злокачественных новообразований печени.

Хроническая HDV-инфекция протекает с преобладанием тяжелых форм гепатита, которому больше подвержены лица молодого возраста ($p=0,039$). Наиболее значимыми факторами риска тяжелого фиброза являются наличие в анамнезе хронического гепатита B ($p=0,038$), внутрисемейного контакта ($p=0,020$).

ЦП при супер-инфицировании HDV формируется в среднем за 6,8 лет. Клинико-лабораторные изменения имеют прямую зависимость от степени фиброза печени с усугублением клинических синдромов и лабораторных показателей при декомпенсированном ЦП.

Наличие микст-репликации HBV/HDV достоверно чаще наблюдалась ($p<0,001$) у больных с ЦП и ГЦК. Высокий уровень летальности 17,8 % связан с декомпенсацией и нарастанием печеночной недостаточности.

Литература

1. Wedemeyer H. The burden of hepatitis D-defogging the epidemiological horizon. *J of Hepatology*. 2020;73(3):493–495. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.037>
2. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Новые возможности лечения хронического гепатита D // *Высокотехнологическая медицина*. – 2021. – 8(2). – С. 24 – 30. DOI: 10.52090/2542-1646_2021_8_2_24
3. Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) у взрослых: Клинические рекомендации / Ильченко Л.Ю., Исаева О.В., Малинникова Е.Ю. и др. // Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – 42 с.
4. Течение и исходы хронического вирусного гепатита D у жителей Республики Тыва как эндемичного региона / Исаева О.В., Ильченко Л.Ю., Сарыглар А.А. и др. // *Вопросы вирусологии*. – 2021. – 66(1). – С. 74 – 83. DOI 10.36233/0507-4088-29
5. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатитов В и дельта в Республике Дагестан / Магомедова С.А., Макашова В.В., Арбулиева Е.А. и др. // *Журнал инфектологии*. – 2023. – 15(3) – С. 77 – 82. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-3-77-82.
6. Yushchuk ND, Sleptsova SS, Malov SI, et al. Assessment of external risk factors for the development of hepatocellular cancer and markers of genetic predisposition to its development in the ethnic group of Yakut men. *Therapeutic Archive*. 2020;92(1):56-61. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000505>.
7. Хронические вирусные гепатиты и первичный рак печени в Республике Саха (Якутия) / Слепцова С.С., Слепцов С.С., Андреев М.Н. и др. // *Журнал инфектологии*. – 2019. – 11(4). – С. 79 – 84. DOI 10.22625/2072-6732-2019-11-4-79-84
8. Слепцова С.С., Алексеева М.Н. Характеристика HDV-инфекции в Якутии // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. – 2009. – 15. – С. 43 – 46.
9. Семенов С.И. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия): достижения и результаты изучения // Новосибирск: ФГУП «Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр «Наука». –2023. – 196 с. ISBN: 978-5-02-041509-6
10. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения / Абдурахманов Д.Т., Есембетов К.И., Никулкина Е.И. и др. // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2019. – 28(1). – С. 26 – 34.
11. Ющук Н.Д. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. / Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. // 4-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2023. – 280 с. ISBN: 978-5-9704-7640-6
12. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019611956 Российская Федерация. Система мониторинга больных вирусными гепатитами «Регистр больных вирусными гепатитами»: № 2018665538: заявл. 29.12.2018: опублик. 07.02.2019 / Чуланов В.П., Уртиков А.В., Расщепкин А.К. и др. // заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский

институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

13. Слепцова С.С., Рахманова А.Г., Бугаева Т.Т. Вирусные гепатиты В и D как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в Республике Саха (Якутия) // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – 4(2). – С.109 – 115.

14. Бугаева Т.Т., Слепцова С.С., Тихонова Н.Н. Клинический случай гепатоцеллюлярной карциномы в исходе впервые выявленной хронической HDV-инфекции с микст-репликацией // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. – 11(2). – С. 26 – 30.

References

1. Wedemeyer H. The burden of hepatitis D – defogging the epidemiological horizon. *J of Hepatology*. 2020;73(3):493-495. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.037>

2. Bogomolov PO, Bueverov AO. New treatment potions for chronic hepatitis D. *High-tech medicine*. 2021;8(2):24-30. https://doi.org/10.52090/2542-1646_2021_8_2_24 (in Russian)

3. Il'chenko LJ, Isaeva OV, Malinnikova EJu, et al. Hronicheskij virusnyj gepatit D (HVG D) u vzroslykh: Klinicheskie rekomendacii [Chronic viral hepatitis D in adults: Clinical guidelines]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation.; 2021. 42 p. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/673_1 (in Russian)

4. Isaeva OV, Il'chenko LJ, Saryglar AA, et al. The course and outcomes of chronic viral hepatitis D in residents of the Republic of Tyva as an endemic region. *Questions of virology*. 2021;66(1):74-83. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-29> (in Russian)

5. Magomedova SA, Makashova VV, Arbulieva EA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of hepatitis B and delta in the Republic of Dagestan. *Journal of Infectology*. 2023;15(3):77-82. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-77-82> (in Russian)

6. Yushchuk ND, Sleptsova SS, Malov SI, et al. Assessment of external risk factors for the development of hepatocellular cancer and markers of genetic predisposition to its development in the ethnic group of Yakut men. *Therapeutic Archive*. 2020;92(1):56-61. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000505>.

7. Slepцова SS, Slepcev SS, Andreev MN, et al. Chronic viral hepatitis and primary liver cancer in the Republic of Sakha (Yakutia). *Journal of Infectology*. 2019;11(4):79-84. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-79-84>. (in Russian)

8. Slepцова SS, Alekseeva MN. Harakteristika HDV-infekcii v Jakutii [Characteristics of HDV infection in Yakutia]. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2009;15:43-46. (in Russian)

9. Semenov SI. Virusnye gepatity v Respublike Saha (Jakutija): dostizhenija i rezul'taty izuchenija [Viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia): achievements and results of the study]. Novosibirsk: Nauka Publ. 2023; 196 p. (in Russian)

10. Abdurahmanov DT, Esmembetov KI, Nikulkina EI, et al. Hronicheskij gepatit del'ta: sovremennoe sostojanie problemy i perspektivy lechenija [Chronic hepatitis delta: current state of the problem and prospects of treatment]. *Clinical pharmacology and therapy*. 2019;28(1):26-34. (in Russian)

11. Jushhuk ND, Klimova EA, Znojko OO, et al. Virusnye gepatity: klinika, diagnostika, lechenie [Viral hepatitis: clinic, diagnosis, treatment]. 4th, renewed. Moscow: GEOTAR-Media. 2023; 280 p. (in Russian)

12. Chulanov VP, Urtikov AV, Rasshhepkin AK, et al. Certificate of state registration of the computer program No. 2019611956 Russian Federation. The monitoring system for patients with viral hepatitis «Register of patients with viral hepatitis»: No. 2018665538: application 29.12.2018: publ. 07.02.2019. applicant Federal Budgetary Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Central Research Institute Epidemiology of Rosпотребнадзор).

13. Slepцова SS, Rahmanova AG, Bugaeva TT. Virusnye gepatity V i D kak osnovnye faktory formirovaniya cirroza i pervichnogo raka pečeni v Respublike Saha (Jakutija) [Viral hepatitis B and D as the main factors in the formation of cirrhosis and primary liver cancer in the Republic of Sakha (Yakutia)]. *HIV infection and immunosuppression disorders*. 2012;4(2):109-115. (in Russian)

14. Bugaeva TT, Slepceva SS, Tihonova NN. Clinical case of hepatocellular carcinoma in the outcome of newly diagnosed chronic HDV infection with mixed replication. Vestnik of the North-Eastern Federal University. Medical Sciences. 2018;11(2):26-30. (in Russian)

Сведения об авторах

ЗАМОРЩИКОВА Ольга Михайловна – ассистент кафедры «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: olya-botty@mail.ru, к.т. +7 (924) 866 41 95. ORCID 0000-0002-2482-2928

ZAMORSHCHIKOVA Olga – assistant lecturer, Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Dermatovenereology Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000, Sakha Republic (Yakutia), Yakutsk, ul. Belinskogo, 58; e-mail: olya-botty@mail.ru, k.t. +7 (924) 866 41 95. ORCID 0000-0002-4962-2447.

СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна – д. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: sssleptsova@yandex.ru, к.т. +7 914 271-87-70. ORCID 0000-0002-0103-4750

SLEPTSOVA Snezhana – Doctor Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Dermatovenereology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000, Yakutsk, Sakha Republic (Yakutia), ul. Belinskogo, 58, e-mail: sssleptsova@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0103-4750

СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович – канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и медико-социальных исследований ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3; e-mail: sachaja@yandex.ru, к.т. +7 924 165-78-35. ORCID 0000-0002-2482-2928

SLEPTSOV Spiridon – Cand. Sc. (Biology), Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Population and Medical and Social Research, Yakutsk Scientific Center for Medical Problems. Address: 677000, Yakutsk, Sakha Republic (Yakutia), ul. Yaroslavskogo, 6/3, e-mail: sachaja@yandex.ru. ORCID 0000-0002-2482-2928

*Попов А.Ф., Колпаков С.Л., Иванис В.А.,
Туманова Н.С., Бондарь Г.Н.*

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Аннотация. В статье приведены данные о распространенности энтеровирусного менингита на территории Дальневосточного федерального округа за период с 2010 по 2023 год. Энтеровирусный менингит регистрировался на всех территориях ДФО. Максимальные показатели заболеваемости выявлены в Хабаровском крае. На втором месте значится Сахалинская область, на 3 месте – Еврейская автономная область. Максимальные показатели по Хабаровскому краю, статистически превышающие все субъекты ДФО, вероятно являются результатом эффективной лабораторной диагностики, а не наличия дополнительных факторов риска развития эпидемического процесса. Только в Приморском крае и Амурской области стабильно формировались клинические проявления энтеровирусной инфекции в форме менингита. Перечисленные субъекты можно рассматривать как эндемичные по энтеровирусной инфекции, клинически проявляющейся менингитом. Чукотский АО, Магаданскую область, Камчатский край и Республику Саха относить к эндемичным по энтеровирусной инфекции, проявляющейся менингитом, оснований нет. В отдельные годы доля энтеровирусных менингитов составляла от 8 до 58 % энтеровирусной инфекции. От больных выделялись энтеровирусы Echo (53,2 %), Коксаки А (29,8 %) и Коксаки В (17 %). Статистической связи энтеровирусных менингитов с определенными серотипами возбудителя не выявлено. Основными возрастными группами заболевших энтеровирусным менингитом за период с 2017 по 2022 год были дети 3 – 6 лет и школьники 7 – 14 лет. Их удельный вес в структуре больных ЭВМ составил 28,7 – 45,2 % и 39,3 – 62,6 %, соответственно. Небольшая доля случаев (до 3,4 %) приходилась на детей в возрасте до одного года. От 3,1 до 14,2 % заболевших было представлено детьми от 1 до 2 лет. На лиц 15 – 17 лет приходилось 0,1 – 8,3 % случаев в возрастной структуре заболевания ЭВМ. Многолетняя динамика заболеваемости энтеровирусными менингитами на эндемичных территориях характеризовалась наличием цикличности.

Ключевые слова: Дальневосточный федеральный округ, энтеровирусный менингит, вирусные инфекции, энтеровирусы Коксаки А, Коксаки В, Echo.

Popov A.F., Kolpakov S. L., Ivanis V.A., Tumanova N.S., Bondar G.N.

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF ENTEROVIRUS MENINGITIS IN THE RUSSIAN FAR EAST

Abstract. The article presents data on the prevalence of enterovirus meningitis in the Far Eastern Federal District for the period from 2010 to 2023. Enterovirus meningitis was registered in all territories of the Far Eastern Federal District. The maximum incidence rates were detected in Khabarovsk Krai. The maximum indicators for Khabarovsk Krai, statistically exceeding all subjects of the Far Eastern Federal District, are probably the result of effective laboratory diagnostics, and not the presence of additional risk factors for the development of the epidemic process. Sakhalin Oblast ranked second, followed by Jewish Autonomous Oblast. In addition, clinical manifestations of enterovirus infection in the form of meningitis were steadily formed only in Primorsky Krai and Amur Oblast. These subjects can be considered as endemic for enterovirus infection, clinically manifested by meningitis. There are no grounds to classify Chukotka Autonomous Okrug, Magadan Oblast, Kamchatka Krai and the Sakha Republic as endemic for enterovirus infection manifested by meningitis. In some years, the proportion of enterovirus meningitis ranged from 8 to 58 % of enterovirus infection. Enteroviruses Echo (53.2 %), Coxsackie A (29.8 %) and Coxsackie B (17 %) were isolated from patients. No statistical association of enterovirus meningitis with certain serotypes of the pathogen was revealed. The main age groups of patients with enterovirus meningitis in the period from 2017 to 2022 were children of 3-6 years of age and 7-14-year-old schoolchildren. In the structure of computer patients, they accounted for 28.7-45.2 % and 39.3-62.6 %, respectively. A small

proportion of cases (up to 3.4 %) occurred in children under the age of one year. From 3.1 to 14.2 % of the cases were represented by 1-2-year-old children. Persons aged 15-17 years accounted for 0.1-8.3 % of cases in the age structure of computer disease. The long-term dynamics of the incidence of enterovirus meningitis in endemic territories was characterized by the presence of cyclicity.

Keywords: Far Eastern Federal District, enterovirus meningitis, viral infections, enteroviruses Coxsackie A, Coxsackie B, Echo.

Введение

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) у части больных клинически проявляется энтеровирусным менингитом (ЭВМ). Иногда он формируется как осложнение этой инфекции. В структуре вирусных менингитов и энцефалитов наибольшую долю (до 40 – 70 %) занимают именно вторичные энтеровирусные менингиты [1]. Энтеровирусную инфекцию характеризует и высокая заболеваемость. А энтеровирусы человека и животных часто выделяются и из внешней среды [2, 3].

В Дальневосточном федеральном округе (ДФО) выявлено разнообразие циркулирующих неполиомиелитных энтеровирусов. Среди них выделяются идентифицируемые на протяжении многих лет, в том числе вирусы Коксаки А и Коксаки В, ЕСНО [2, 3, 4]. Болезнь является эндемичной для ДФО. В многолетней и годовой динамике отмечаются периоды эпидемического распространения и спорадической заболеваемости. Механизмы формирования заболеваемости ЭВМ, как составляющей эпидемического процесса ЭВИ, изучены недостаточно. Клиническая значимость данной формы ЭВИ, высокая доля в заболеваемости и широкая циркуляция энтеровирусов по территории ДФО определяют актуальность данной проблемы.

Цель исследования – изучить заболеваемость ЭВМ как клиническую составляющую эпидемического процесса ЭВИ на территории ДФО и установить эпидемиологические особенности для прогнозирования ситуации и совершенствования противоэпидемической работы.

Задачи: рассмотреть территориальные аспекты распределения заболеваемости ЭВМ в субъектах ДФО; установить особенности формирования ЭВМ в структуре ЭВИ и в закономерности заболеваемости ЭВМ в многолетней динамике; выявить влияние структуры серотипов ЭВИ на формирование ЭВМ; на основе возрастной структуры заболеваемости ЭВМ сформулировать гипотезы о факторах риска ее формирования.

Материалы и методы

Материалами для исследования послужили данные Государственных докладов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека субъектов ДФО за 2010 – 2023 годы [5], публикации референс-центра по энтеровирусным инфекциям ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора.

Изучена многолетняя динамика заболеваемости ЭВМ по субъектам ДФО с 2010 по 2023 год. Учитывая наличие ярко выраженной цикличности, для характеристики территориального распределения заболеваемости в качестве средней величины взята медиана и ее доверительные границы ($\pm 2m$). Для визуального сравнения цикличности и особенностей многолетней динамики по субъектам ДФО шкала ординар (Y) градуирована в логарифмической прогрессии. Значение 0,01 на 100 тысяч населения соответствует нулю (заболеваемость отсутствует).

Для оценки многолетней динамики заболеваемости ЭВМ в ДФО, учитывая ярко выраженное различие уровней заболеваемости, использована средняя заболеваемость одного субъекта, рассчитанная как медиана. Проведен корреляционный анализ динамических рядов средней заболеваемости ЭВМ субъекта ДФО и удельного веса ЭВМ в заболеваемости ЭВИ.

Возрастная характеристика больных сделана по удельному весу контингентов с 2017 по 2022 год.

Результаты и обсуждение

С 2010 по 2023 год в субъектах РФ ДФО максимальный средний уровень годовых показателей заболеваемости ЭВМ выявлен в Хабаровском крае – 15,4 на 100 тысяч населения

(рис. 1). Доверительные границы медианы ($\pm 2m$) от 2,5 до 35,0 на 100 тысяч населения. На втором месте зафиксирована Сахалинская область – 1,9 на 100 тысяч (от 0,2 до 6,0); на 3 месте – Еврейская автономная область (ЕАО) – 0,75 на 100 тысяч (от 0 до 2,3). Кроме перечисленных субъектов, только в Приморском крае и Амурской области стабильно формировались клинические проявления ЭВИ в форме менингита. Все перечисленные субъекты можно рассматривать как эндемичные по энтеровирусной инфекции, формирующей ЭВМ. Чукотский автономный округ (АО), Магаданскую область, Камчатский край и Республику Саха (Якутия) относить к эндемичными по энтеровирусной инфекции, проявляющейся ЭВМ, оснований нет. В данных субъектах РФ наличие ЭВМ в отдельные годы следует рассматривать как результат заноса пищевым путем или, возможно, больными людьми. Максимальные показатели по Хабаровскому краю, статистически превышающие все субъекты ДФО, вероятно, являются результатом эффективной лабораторной диагностики, а не наличия дополнительных факторов риска развития эпидемического процесса.

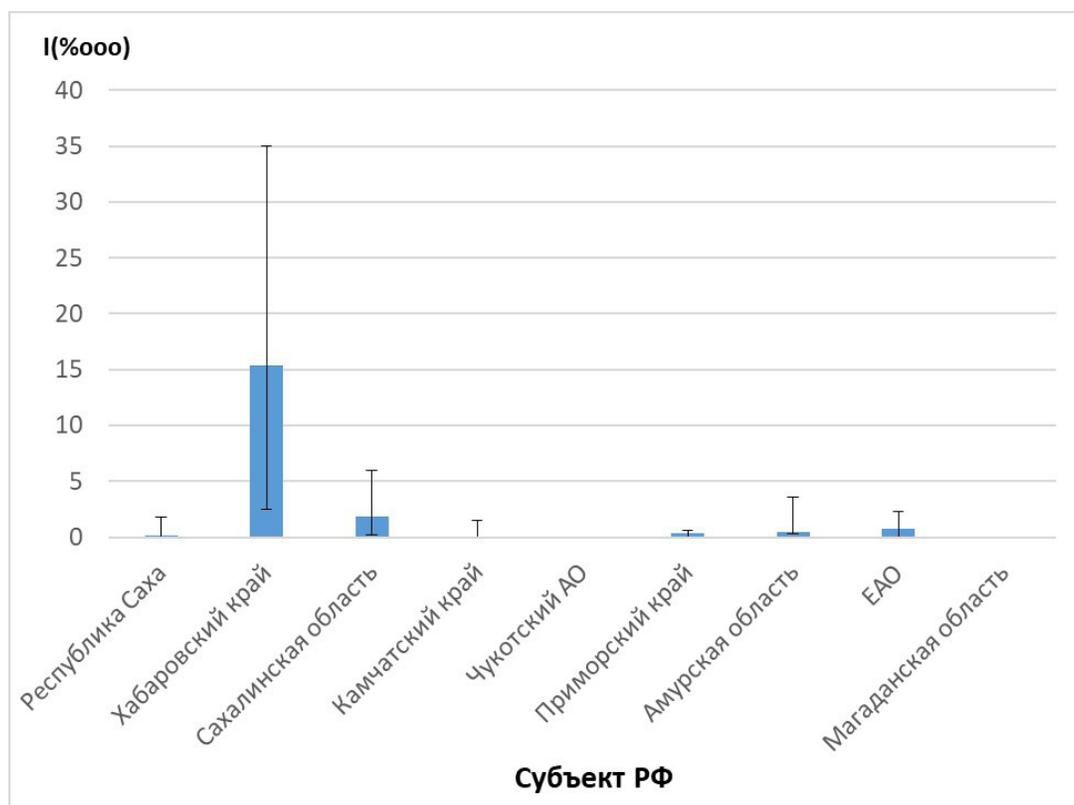


Рис. 1. Средняя заболеваемость (медиана) ЭВМ с 2010 по 2023 год в субъектах РФ ДФО. Доверительный интервал $\pm 2m$ (P=95 %)

На эндемичных по ЭВМ территориях многолетняя динамика заболеваемости характеризовалась цикличностью (рис. 2). В Хабаровском крае при выраженной тенденции к снижению с темпом 8,7 % в год формировались циклы длительностью от 2 до 5 лет с большой амплитудой. Аналогичная цикличность была в Сахалинской и Амурской областях. Периоды в указанных субъектах не были полностью синхронными, но в формировании циклов было много общих элементов. Это позволяет говорить о наличии общих факторов. Возможно, синхронизация в многолетней динамике определяется быстрым распространением эпидемических вариантов возбудителя по территории.

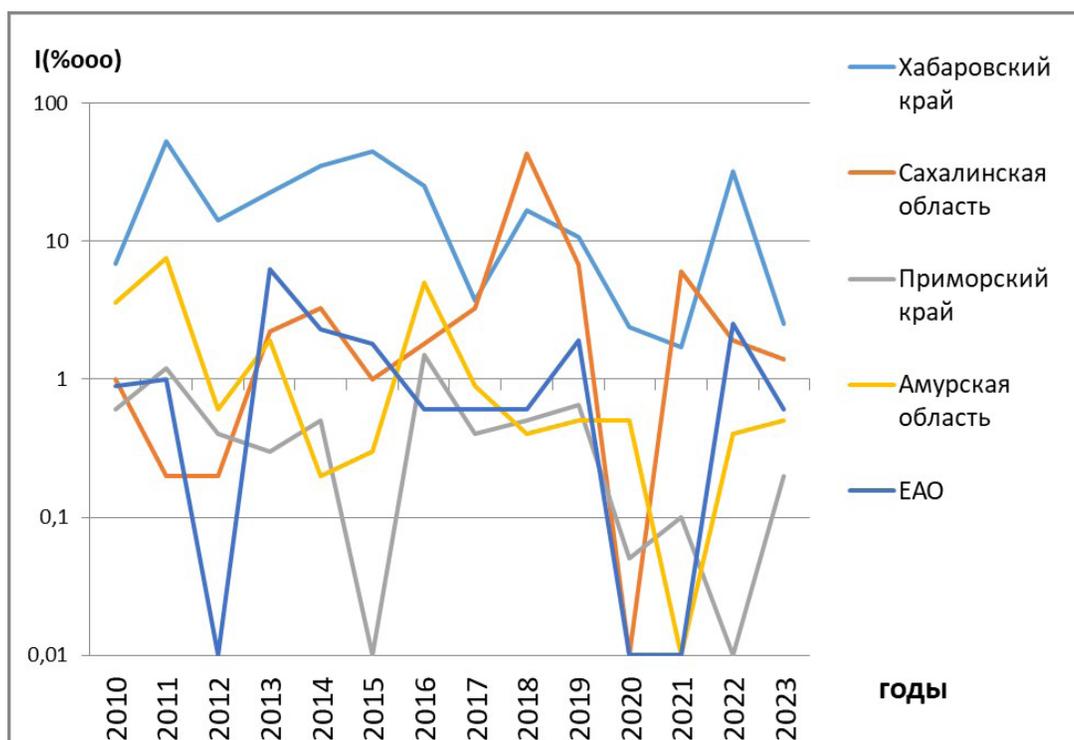


Рис. 2. Многолетняя динамика заболеваемости ЭВМ в субъектах ДФО РФ.

Показатели на 100 тысяч населения. На логарифмической шкале (Y) значение 0,01 соответствует «0»

В структуре серотипов, выявленных в субъектах ДФО у больных ЭВМ, самыми распространенным были *Echo* (53,2 %), реже энтеровирусы Коксаки А (29,8 %) и Коксаки В (17 %) (табл. 1). В Хабаровском крае эффективность диагностики ЭВИ была самой высокой. В эпидемические по ЭВМ годы (2018, 2019, 2022) абсолютное количество серотипов было меньше, чем в годы низкой заболеваемости. В период пандемии КОВИД-19 от больных ЭВМ выделен только *Echo11* в Хабаровском крае. Установить превалирование конкретных разновидностей возбудителя в этиологии ЭВМ за рассматриваемые годы не удалось.

Данные Государственных докладов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека субъектов ДФО.

Таблица 1 – Серотипы энтеровирусов, выявленные у больных ЭВМ в субъектах ДФО (красным цветом отмечены эпидемические годы в субъектах РФ)

Субъекты РФ	Года						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Хабаровский край	A2; A10; A71C1; A71C4; B5; E9; E30	A19; B5; E6; E15; E20	A2; B3; B5; E4; E5; E7; E14	E11	E11	A9; E6; E7; E13	A6; A10; A24E7; A71; B4; B5; E6
Приморский край	A71C1	E6; E9	-	-	-	-	E6
Республика Саха (Якутия)	A6; E30	-	E9	-	-	-	-

Амурская область	-	E6	E11	-	-	-	-
Сахалинская область	-	E9	-	-	-	-	B5
ЕАО	-	-	B2; E4; E14	-	-	A9	-

Удельный вес ЭВМ в структуре энтеровирусной инфекции с 2010 по 2019 год составлял от 6,2 % (2017 год) до 58,6 % (2011 год) и в многолетней динамике характеризовался наличием цикличности (рис. 3). Поскольку выделить ведущий тип возбудителя, ответственный за формирование ЭВМ не удалось, то механизм данной особенности нуждается в уточнении. Многолетняя динамика заболеваемости ЭВМ по средним показателям субъекта РФ ДФО также характеризовалась цикличностью, но пики формировались в противофазе к удельному весу. При корреляционном анализе выявлена сильная отрицательная связь ($r=-0,72$). При тенденции средней заболеваемости ЭВМ субъекта к росту для удельного веса ЭВМ отмечалась тенденция к снижению. Вероятно, среди меньшей доли населения существует стабильная предрасположенность к формированию вирусных менингитов, не зависящая от циркулирующих серотипов ЭВИ, поэтому при увеличении заболеваемости ЭВИ синхронно увеличивается заболеваемость ЭВМ, а удельный вес ЭВМ снижается, при снижении – в обратном порядке.

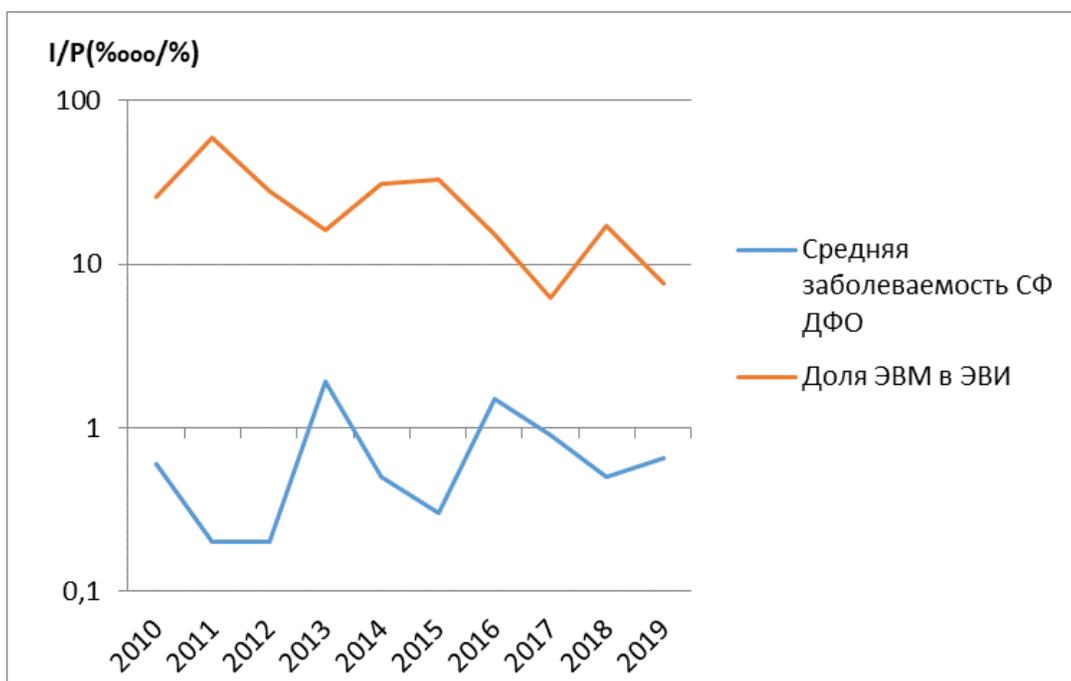


Рис. 3. Многолетняя динамика заболеваемости ЭВМ (на 100 тысяч населения) в субъектах федерации ДФО (медиана) и удельный вес ЭВМ в ЭВИ (%)

Основными возрастными группами заболевших ЭВМ с 2017 года по 2022 год были дошкольники 3 – 6 лет и школьники 7 – 14 лет. Их удельный вес в структуре больных ЭВМ составил 28,7 – 45,2 % и 39,3 – 62,6 %, соответственно (рис. 4). Небольшая доля случаев (до 3,4 %) приходилась на детей в возрасте до одного года. От 3,1 до 14,2 % заболевших было представлено детьми от 1 до 2 лет. На лиц 15 – 17 лет приходилось 0,1 – 8,3 % случаев в возрастной структуре заболевания ЭВМ. Полученный результат соответствует представленным в научных

источниках данным: энтеровирусная инфекция преимущественно поражает детей дошкольного и школьного возрастов [6, 7, 8].

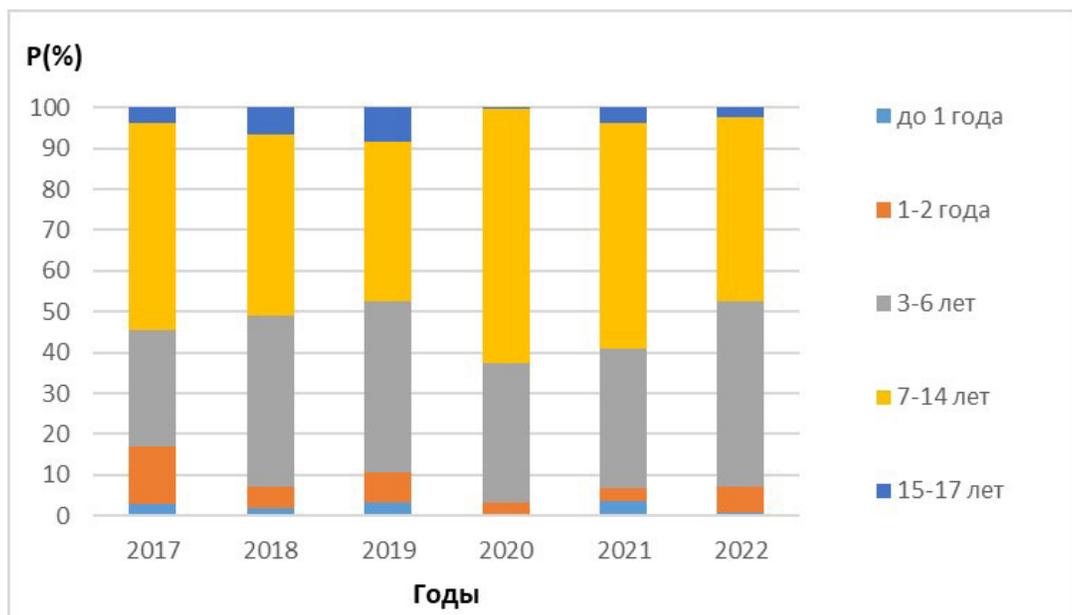


Рис. 4. Возрастная структура больных ЭВМ на территориях ДФО

Представленная возрастная структура характерна для заболеваемости инфекциями, при которых формируется напряженный гуморальный иммунитет. Это низкая заболеваемость детей до года и отсутствие случаев ЭВМ среди взрослых, уменьшение показателей с увеличением возраста. Следует учитывать высокую долю школьников и значимую долю лиц 15 – 17 лет для обоснования путей передачи. Данная возрастная структура говорит против возможности воздушно-капельного пути передачи. Она не характерна и для ведущей или большой роли контактно-бытового пути. Если учитывать территориальные особенности заболеваемости ЭВМ, то в целом преобладают диагностические признаки ведущей роли общих факторов – водного и пищевого путей передачи.

Заключение

1. Изучение территориального распределения заболеваемости ЭВМ в ДФО позволило выявить эндемичные субъекты Российской Федерации, в которых поддерживается эпидемический процесс. Это Хабаровский край, Сахалинская область, Приморский край, Амурская область, ЕАО. Помимо факторов риска по формированию эпидемического процесса, большое влияние на показатели заболеваемости оказывала эффективность и качество лабораторной диагностики.

2. По характеру формирования многолетней динамики (наличие яркой цикличности) и возрастной структуре больных ЭВМ (снижение заболеваемости с возрастом) можно говорить о ведущей роли инфекционно-иммунологического механизма в регулировании эпидемического процесса ЭВИ. В формировании ЭВМ, вероятно, большое значение имеет индивидуальная предрасположенность, встречающаяся достаточно часто среди населения и стабильная во времени.

3. ЭВМ формируется в эпидемическом процессе ЭВИ в соответствии с его закономерностями и особенностями независимо от циркулирующих серологических типов возбудителя, у части больных, вероятно, в результате индивидуальной предрасположенности.

Литература

1. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. – 128 с.
1. Особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в субъектах Дальневосточного и Сибирского Федеральных округов в 2021 г. и прогноз заболеваемости на 2023 г. / Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. и др. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии, 2022. – № 42. – С. 70–79.
2. Энтеровирусная инфекция в Приморском крае в современный период: клинико-эпидемиологическая характеристика / Попов А.Ф., Колпаков С.Л., Миргородская Н.В. и др. // Тихоокеанский медицинский журнал, 2014. – № 1. – С. 23–27.
3. Этиологическая структура энтеровирусных инфекций в Российской Федерации в 2017–2018 гг. / Голицына Л.Н., Зверев В.В., Селиванова-Фомина С.Г. и др. // Здоровье населения и среда обитания, 2019. – № 8. – С. 30–38.
4. Государственные доклады Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека субъектов ДФО за период 2010–2023 гг.
5. Эпидемиологический и молекулярно-генетический анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией в субъектах дальневосточного и сибирского федеральных округов в 2022 году и прогноз на 2023 год / Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. и др. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии, 2023. – № 44. – С. 13–22.
6. Колпаков С.Л., Попов А.Ф., Миргородская Н.В. Клинические и эпидемиологические аспекты заболеваемости энтеровирусной неполиомиелитной инфекцией в Приморском крае. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2013. – № 6. – С. 16–21.
7. Молекулярно-эпидемиологические особенности энтеровирусного менингита в субъектах дальневосточного и сибирского федеральных округов в 2017–2019 годах / Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. и др. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии, 2021. – № 41. – С. 27–35.

References

1. Lobzin YuV, Pilipenko VV, Gromyko YuN. Meningitis and encephalitis. – St. Petersburg: LLC “FOLIANT Publishing House”, 2006: 128. (in Russian)
2. Sapaga EYu, Butakova LV, Trotsenko OE, et al. Features of the epidemic process of enterovirus infection in the subjects of the Far Eastern and Siberian Federal Districts in 2021 and the forecast of morbidity for 2023. Far Eastern Journal of Infectious Pathology, 2022; 42: 70–79. (in Russian)
3. Popov AF, Kolpakov SL, Mirgorodskaya NV, et al. Enterovirus infection in the Primorsky Territory in the modern period: clinical and epidemiological characteristics. Pacific Medical Journal, 2014; 1: 23–27. (in Russian)
4. Golitsyna LN, Zverev VV, Selivanova-Fomina SG, et al. Etiological structure of enterovirus infections in the Russian Federation in 2017–2018. Population health and habitat, 2019; 8: 30–38. (in Russian)
5. State reports of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare of the Subjects of the Far Eastern Federal District for the period 2010–2023.
6. Sapaga EYu, Butakova LV, Trotsenko OE, et al. Epidemiological and molecular genetic analysis of the incidence of enterovirus infection in the subjects of the Far Eastern and Siberian federal districts in 2022 and the forecast for 2023. Far Eastern Journal of Infectious Pathology, 2023; 44: 3–22. (in Russian)
7. Kolpakov SL, Popov AF, Mirgorodskaya NV. Clinical and epidemiological aspects of the incidence of enterovirus non-polio infection in the Primorsky Territory. Epidemiology and infectious diseases, 2013; 6: 16–21. (in Russian)
8. Sapaga EYu, Butakova LV, Trotsenko OE, et al. Molecular and epidemiological features of enterovirus meningitis in the subjects of the Far Eastern and Siberian federal districts in 2017–2019. Far Eastern Journal of Infectious Pathology, 2021; 41: 27–35. (in Russian)

Сведения об авторах

ПОПОВ Александр Федорович – д. мед. наук, профессор департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО «ДВФУ». Адрес: 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10; профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО «ТГМУ Минздрава России». Адрес: 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр. Острякова, дом 2. E-mail: doctor.popov@mail.ru, телефон: +7(914)704-56-20, ORCID:0000-0002-5166-5569.

POPOV Alexander Fedorovich – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Residency and Additional Education, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University. Address: 690922, Primorsky Krai, Vladivostok, Russky Island, Ajax, 10; Professor, Department of Epidemiology and Military Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 690002, Primorsky Krai, Vladivostok city, Ostryakova Avenue, house 2. E-mail: doctor.popov@mail.ru, phone: +7(914)704-56-20, ORCID:0000-0002-5166-5569.

КОЛПАКОВ Сергей Леонидович – канд. мед. наук, доцент кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии ФГБОУ ВО «ТГМУ Минздрава России». Адрес: 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр. Острякова, дом 2. E-mail: kolpakovsl@mail.ru, телефон: +7 (914) 071-11-61; ORCID: 0000-0001-9495-6190; eLibrary SPIN: 5754-3010.

KOLPAKOV Sergey Leonidovich – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Epidemiology and Military Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 690002, Primorsky Krai, Vladivostok, Ostryakova Avenue, house 2; e-mail: kolpakovsl@mail.ru, phone: +7 (914) 071-11-61; ORCID: 0000-0001-9495-6190; eLibrary SPIN: 5754-3010.

ИВАНИС Виктория Александровна – д. мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «ТГМУ Минздрава России». Адрес: 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр. Острякова, дом 2. E-mail: ivanis2003@bk.ru, телефон: +7(924)237 45 42.

IVANIS Victoria Alexandrovna – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 690002, Primorsky Krai, Vladivostok, Ostryakova Avenue, house 2. E-mail: ivanis2003@bk.ru, phone +7(924)237 45 42.

ТУМАНОВА Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доцент департамента медицинской биохимии и биофизики Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО ДВФУ, 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10; e-mail: tumanova.ns@dvfu.ru, телефон: +7(904)628-09-35; ORCID: 0000-0002-5801-446X.

TUMANOVA Natalia Sergeevna – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University. Address: 690922, Primorsky Krai, Vladivostok, Russian Island, Ajax, 10; e-mail: tumanova.ns@dvfu.ru, phone: +7(904)628-09-35; ORCID: 0000-0002-5801-446X.

БОНДАРЬ Галина Николаевна – д. мед. наук, профессор департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО «ДВФУ». Адрес: 690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10. E-mail: bondar.gn@dvfu.ru, телефон: +7(902)555 53 52; ORCID:0000-0002-0581-1633.

BONDAR Galina Nikolaevna – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Residency and Additional Education, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University. Address: 690922, Primorsky Krai, Vladivostok, Russian Island, Ajax, 10; e-mail: bondar.gn@dvfu.ru, phone: +7(902)555 53 52; ORCID:0000-0002-0581-1633.

Автор для корреспонденции: Бондарь Галина Николаевна – д. мед. наук, профессор департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО «ДВФУ». E-mail: bondar.gn@dvfu.ru, телефон: +7(902)555 53 52.

*Сыромятников Н.Н., Таппахов А.А., Давыдова Т.К.,
Конникова Э.Э., Хабарова Ю.И.*

МУТАЦИЯ H49R ГЕНА SOD1 КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Аннотация. Боковой амиотрофический склероз (БАС) – тяжелое нейродегенеративное заболевание из группы болезней двигательного нейрона (БДН), избирательно поражающее центральные и периферические мотонейроны головного и спинного мозга с очень разнообразной клиникой. Одной из редких форм БАС является прогрессирующая мышечная атрофия (ПМА), которая характеризуется преимущественным поражением периферических мотонейронов и имеет менее агрессивное течение, чем классическая форма БАС. В настоящее время у научного сообщества нет четкого ответа на вопрос, считать ли ПМА отдельной нозологией или формой БАС.

Исследования генетиков показали, что семейные и наследственные формы БАС в большинстве случаев связаны с мутациями SOD1, TARDBP, C9orf72, FUS и др. Также часто удается идентифицировать мутантный ген, ответственный за тот или иной фенотип. Изучение генетических особенностей БДН позволяет лучше понимать их патогенез, поможет разработать новые методы диагностики и лечения.

В статье представляем клинический случай пациента с фенотипом ПМА, ассоциированной с мутацией H49R гена SOD1. Подробно описываются анамнестические, клинические, молекулярно-генетические особенности, также результаты инструментальных методов исследования (электронейромиография, магнитно-резонансная томография) данного случая. Обсуждается вероятная нозологическая самостоятельность ПМА и ее связь с мутацией H49R, упоминаются особенности дифференциальной диагностики с другими заболеваниями со схожей клинической картиной.

Настоящее описание клинического случая дополняет существующие знания о гетерогенности БДН, подчеркивает значение молекулярно-генетического тестирования для прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, болезнь двигательного нейрона, наследственная форма, мотонейрон, электронейромиография, SOD1, H49R, дифференциальная диагностика, молекулярно-генетическое исследование.

*Syromiatnikov N.N., Tappakhov A.A., Davydova T.K.,
Konnikova E.E., Khabarova Y.I.*

H49R MUTATION OF THE SOD1 GENE AS A CAUSE OF PROGRESSIVE MUSCULAR ATROPHY: A CLINICAL CASE

Abstract. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a severe neurodegenerative disease within the spectrum of motor neuron disorders, selectively targeting central and peripheral motor neurons in the brain and spinal cord, with highly variable clinical manifestations. One rare form of ALS is progressive muscular atrophy (PMA), primarily characterized by the selective involvement of peripheral motor neurons and a slower, less aggressive progression compared to classical ALS. Currently, the scientific community lacks consensus on whether PMA should be classified as a distinct nosological entity or as a subtype of ALS.

Recent advancements in genetic research have identified that familial and hereditary forms of ALS are most frequently linked to mutations in the SOD1, TARDBP, C9orf72, and FUS genes, among others. Moreover, increasing progress in genetic testing now enables the identification of mutant genes responsible for various phenotypes. Understanding the genetic underpinnings of motor neuron diseases is crucial for elucidating their pathogenesis, which may pave the way for the development of novel diagnostic and therapeutic strategies.

This article presents a clinical case involving a patient with a PMA phenotype associated with the H49R mutation in the SOD1 gene. A comprehensive account of the patient's anamnesis, clinical presentation, molecular-genetic findings, as well as results from instrumental investigations, including electromyography and

magnetic resonance imaging, is provided. The article discusses the potential nosological autonomy of PMA and its association with the H49R mutation, referencing current data from both Russian and international studies. Additionally, the article highlights the challenges of differential diagnosis, particularly in distinguishing PMA from other neurodegenerative diseases with similar clinical profiles.

This case contributes to the expanding knowledge of the heterogeneity of motor neuron diseases and underscores the importance of molecular-genetic testing in predicting disease prognosis and guiding patient management.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, progressive muscular atrophy, motor neuron disease, hereditary form, motor neuron, electromyography, SOD1, H49R, differential diagnosis, molecular-genetic research.

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – тяжелое нейродегенеративное заболевание, избирательно поражающее мотонейроны головного и спинного мозга и характеризующееся развитием парезов и параличей, атрофией скелетных мышц, спастичностью, гиперрефлексией, пирамидными знаками с быстрым темпом прогрессирования и высокой летальностью [1, 2]. Заболевание может развиваться в возрасте от 20 до 80 лет, но чаще проявляется в 40 – 60 лет, а средняя продолжительность жизни пациентов от первых клинических признаков до летального исхода в среднем составляет 3 – 5 лет [1, 2, 3]. По данным мета-анализа, распространенность и заболеваемость БАС в мире составляют 4,42 (95 % ДИ: 3,92 – 4,96) на 100 тыс. нас. и 1,59 (95 % ДИ: 1,39 – 1,81) на 100 тыс. нас. соответственно, причем высокие эпидемиологические показатели определяются в развитых странах [4]. В России эпидемиология БАС изучена в разные годы в отдельных субъектах. Так, в заболеваемость в Москве составила 1,25 на 100 тыс. нас. (2020) [5], в Санкт-Петербурге и Ленинградской области (2007) – 1,0 на 100 тыс. нас. [6], в Республике Башкортостан (2015) – 0,5 на 100 тыс. нас. [7], а в Красноярском крае (2023) – 1,16 на 100 тыс. нас. [8]. В 2008 году в Республике Саха (Якутия) распространенность БАС составляла 2,6 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 1,6 на 100 тыс. нас. [9].

Заболевание отличается клиническим полиморфизмом и клинико-патогенетическим перекрытием между отдельными формами БАС. Прогрессирующая мышечная атрофия (ПМА), сопровождающаяся поражением передних рогов спинного мозга, наряду с первичным боковым склерозом, синдромом «свисающих рук» и синдромом «свисающих ног», в Российской Федерации традиционно относится к формам БАС [2]. Вопрос, является ли ПМА (так же как и другие формы БАС) самостоятельной нозологией или проявлением одного патогенетического процесса, в данное время остается открытым и дискуссионным, хотя некоторыми учеными все формы (включая классический БАС) объединяются в группу болезней двигательного нейрона, подчеркивая самостоятельность каждой из них (БДН) [2, 10]. Если эпидемиология классической формы БАС изучена хорошо, то нельзя подобное сказать о других формах заболевания. Распространенность ПМА изучена только в некоторых странах и составила в Китае 0,29 на 100 тыс. нас. (95 % ДИ: 0,27 – 0,31) [11], в Италии – 0,065 – 0,634 на 100 тыс. нас. [12]. Считается, что на долю ПМА приходится от 2,5 до 11 % всех случаев БДН [13].

Чаще всего БАС возникает спорадически, и только у 10 % пациентов удается найти генетическую причину заболевания. Мутация в гене SOD1 является одним из основных причин возникновения наследственных и семейных форм БАС наравне с другими генами (TARDBP, C9orf72, FUS) [14]. Ген кодирует белок супероксиддисмутазу-1, который участвует в детоксикации супероксидных свободных радикалов в клетке. Ген локализован на хромосоме 21q22.1 и состоит из 5 экзонов, кодирующих металлоэнзимы с 153 аминокислотами. Патогенный ген наследуется по аутосомно-доминантному типу [15, 16].

Поскольку в литературе описаны преимущественно случаи мутаций в гене SOD1 с развитием классической формы БАС, считаем интересным описание собственного клинического случая развития прогрессирующей мышечной атрофии у пациента с мутацией в гене SOD1.

Клинический случай

Пациент К., чукча, 63 года, поступил в неврологическое отделение Клиники ЯНЦ КМП с жалобами на выраженную слабость в конечностях с нарушением ходьбы, похудание мышц, снижение массы тела и периодическое поперхивание при приеме пищи.

Анамнез заболевания: первые симптомы болезни начал отмечать в возрасте 53 лет в виде стягиваний и слабости в левой ноге. В течение следующих трех лет слабость в ноге прогрессировала, присоединилось также похудание мышц и снижение массы тела. Обследование пациента было затруднено в связи с его проживанием в отдаленном населенном пункте. На четвертом году болезни присоединилась слабость левой руки, на пятом году болезни – слабость правой ноги и правой руки. Слабость в конечностях сопровождалась выраженным похуданием мышц и потерей массы тела. Пациент для передвижения стал пользоваться тростью. На шестом году болезни пациент консультирован врачом-генетиком и проведены молекулярно-генетические анализы. Проведена прямая ДНК-диагностика на спинобульбарную амиотрофию Кеннеди с применением полимеразной цепной реакции, по результатам которой экспансии числа CAG-повторов в 1-м экзоне гена адрогенного рецептора не выявлено. Также проведено исследование на наличие экзонов 7 генов SMN1, SMN2 методом анализа кривой плавления, делеция экзона 7 в гомозиготном состоянии не зарегистрирована. На 7-м году болезни после перелома правой бедренной кости стал отмечать дальнейшее прогрессирование слабости в конечностях, присоединились периодические затруднения при приеме пищи.

Семейный анамнез: пациент свою мать помнит плохо, она умерла, когда пациент был ребенком; отец с 60 лет часто ложился в больницу, не рассказывал о своей болезни, умер в возрасте 71 года, перед смертью похудел, сильно ослаб. Диагнозов и причины смерти родителей пациент не знает. Сибсов – 6, точно известно, что в живых в настоящее время осталось трое, причина смерти двоих – неизвестна. Известно, что старший брат перед смертью быстро похудел, ослаб и умер в 73 года. Младшая сестра умерла в 55 лет, перед смертью также сильно похудела и ослабла. Самая младшая из сибсов пропала без вести, о ее судьбе ничего неизвестно. Со слов пациента, старший брат отца перед смертью также быстро похудел и сильно ослаб. Сам пациент имеет 6 детей, старшей дочери 35 лет, самой младшей 22 года. У детей в настоящее время признаков мышечной слабости нет.

Анамнез жизни: образование – среднее общее, ранее работал оленеводом, сейчас живет один в сельской местной, по дому помогает старшая сестра. Состоял в браке дважды, оба раза разведен. Алкогольные напитки в настоящее время не употребляет, ранее были эпизоды злоупотребления. Не курит.

Объективный статус пациента. Состояние средней степени тяжести. Рост – 162 см, вес – 40 кг, индекс массы тела – 15,2. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Зев спокоен. Дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. SpO₂-99 %. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Пульс 97 уд/мин. Артериальное давление 130/80 мм. рт. ст. Аппетит сохранен. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Дефекация регулярная, стул оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Неврологический статус пациента: со стороны черепных нервов отмечается снижение глоточного рефлекса, язык по средней линии, атрофии и фасцикуляций языка нет. Выраженная гипотрофия мышц конечностей и туловища. Рефлексы с бицепса, трицепса, карпорадиальные не вызываются; коленные и ахилловы рефлексы не вызываются. Выявляется глубокий тетрапарез: сила в руках снижена до 3 баллов, в ногах – до 2 баллов. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет неуверенно из-за пареза. Множественные фасцикуляции во всех мышцах туловища и конечностей.

Общеклинические анализы крови и мочи без особенностей.

Игольчатая электромиография (ЭМГ) выявила увеличение длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц, а также спонтанную активность в виде потенциалов фасци-

куляций, фибрилляций, позитивных острых волн с дельтовидной мышцы справа, разгибателей пальцев справа, латеральной широкой мышцы бедра слева и передней большеберцовой мышцы слева (табл. 1). Таким образом, у пациента выявлены признаки, свидетельствующие о генерализованном поражении мотонейронов передних рогов спинного мозга.

Таблица 1 – Игольчатая ЭМГ у пациента К.

Параметры	m. deltoideus D	m. extensor digitorum D	m. vastus lateralis S	m. tibialis anterior S.
ПДЕ, длительность	(до 27,8 мс)	(до 22,7 мс)	N (до 13,3 мс)	(до 22,6 мс).
ПДЕ, амплитуда	(до 2836 мкВ)	(до 8304 мкВ)	(до 1565 мкВ)	(до 5753 мкВ)
Спонтанная активность	ПФ	ПФЦ, ПФ, ПОВ	ПФ	ПФЦ, ПФ, ПОВ

Сокращения: ПДЕ – потенциалы двигательных единиц; ПФ – потенциалы фибрилляций; ПФЦ – потенциалы фасцикуляций; ПОВ – позитивные острые волны.

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и спинного мозга выявились признаки поражения пирамидного пути, миелопатии не обнаружены (рис. 1).

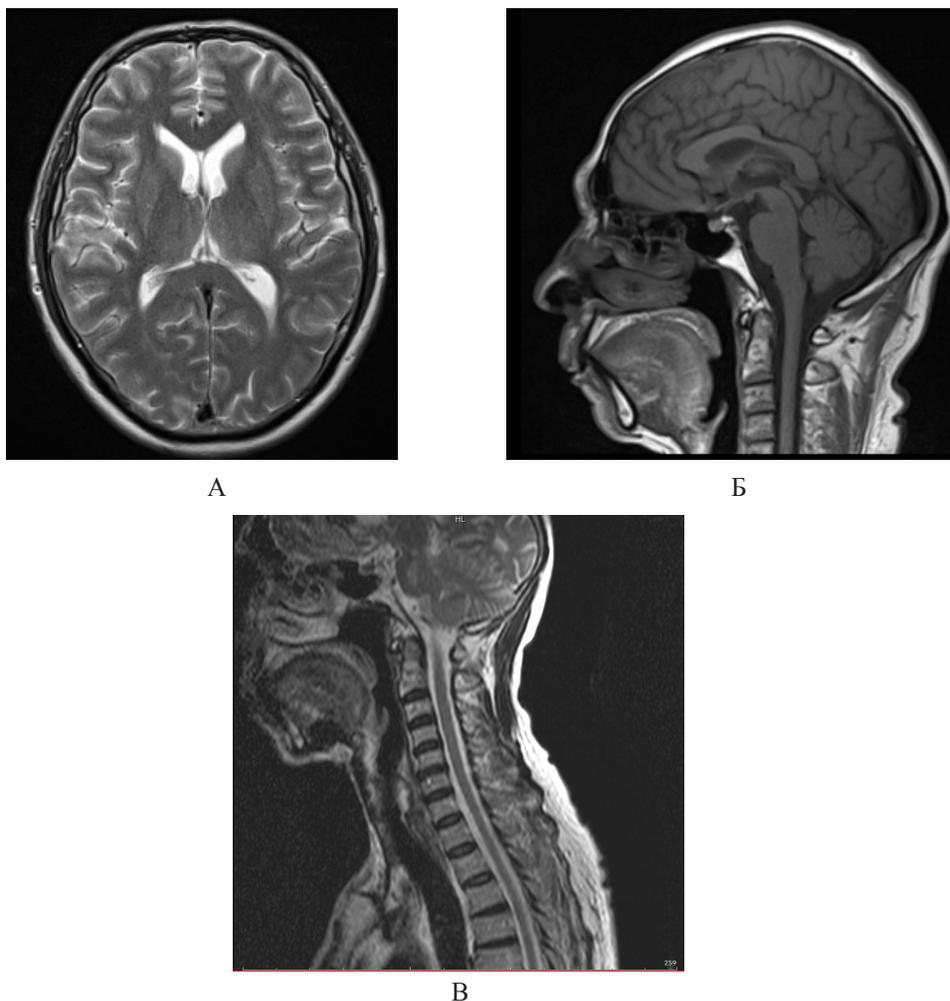


Рис. 1. МРТ пациента К: А) аксиальный срез головного мозга в режиме Т2; Б) сагиттальный срез головного мозга в режиме Т1; В) сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга в режиме Т2

Спирография обнаружила умеренное снижение жизненной емкости легких до 2.36 литров. Объем форсированного выдоха за первую секунду в норме. Умеренное нарушение функции вентиляции легких по рестриктивному типу.

Были проведены следующие молекулярно-генетические исследования: поиск экспансии в гене *C9orf72* методами ПЦР и диагностическим секвенированием, анализ копийности генов *SMN1*, *SMN2* и поиск мутации в гене *SOD1* методами ПЦР и диагностическим фрагментарным анализом с использованием анализатора Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (ThermoFisher Scientific, USA). В результате исследований было обнаружено носительство гетерозиготного генотипа *AG* полиморфизма *rs1568809172* (мутация Н49R, с.146A>G) гена *SOD1*, который считается патогенным по данным базы геномной изменчивости и ее связи со здоровьем человека. Экспансии в гене *C9orf72* и делеции 7-го и/или 8-го экзона гена *SMN1* не выявлены.

Обсуждение

У пациента К. клиническая картина заболевания представлена медленно прогрессирующим вялым (периферическим) тетрапарезом без чувствительных и тазовых нарушений. Отсутствие у него признаков поражения центрального мотонейрона не позволяет выставить диагноз «классической» БАС согласно международным Эль-Эскориальным критериям.

По нашему наблюдению, клиническая картина болезни у пациента на первый взгляд имитирует поздний тип спинальной мышечной атрофии (СМА 4 типа) – аутомно-рецессивного заболевания, обусловленного мутацией в гене *SMN1* и сопровождающегося дегенерацией мотонейронов переднего рога спинного мозга [1, 17]. Если СМА 1-3 типов начинаются в раннем возрасте, то СМА 4 типа (поздний тип) может дебютировать в 3 – 4 десятилетия жизни, иметь медленно прогрессирующий темп и отличаться более доброкачественным прогнозом. Самым важным критерием диагностики является мутация гена *SMN1* [17]. В случае нашего пациента проведенное молекулярно-генетическое исследование не обнаружило делеции 7 гена *SMN1*, что исключает данный диагноз.

Другое заболевание, с которым проводилась дифференциальная диагностика, – это бульбо-спинальная амиотрофия (болезнь Кеннеди) также включена в особую группу non-5q СМА, то есть не связанное с мутацией 5 хромосомы [18]. Болезнь Кеннеди – это сцепленное с X-хромосомой рецессивное нейродегенеративное заболевание, связанное с аномальным патологическим увеличением тринуклеотидных СAG-повторов (обычно до 38 – 68 повторов при норме 11 – 32 повторов) в экзоне 1 гена *AR* (Xq12), кодирующего рецептор андрогенов [18]. Болезнью Кеннеди страдают мужчины, клиническая картина характеризуется наличием симптомов избирательного поражения периферических мотонейронов, а также развитием эндокринных нарушений в виде бесплодия, гинекомастии, сахарного диабета и др. [19]. Отсутствие эндокринных нарушений и предположительно большого сибса женского пола делает диагноз болезни Кеннеди маловероятной, а исключить полностью диагноз бульбоспинальной амиотрофии позволил молекулярно-генетический анализ при обращении к врачу-генетику.

ПМА, по одной из точек зрения, является формой БАС. Эта точка зрения подкрепляется выявлением у пациентов с ПМА признаков поражения центрального мотонейрона путем нейрофизиологических исследований, а также обнаружением на аутопсии пациентов с ПМА признаков поражения и центрального моторного нейрона [20, 21]. Однако существует и альтернативная точка зрения, согласно которой ПМА является самостоятельным заболеванием, поскольку в клинической картине отсутствуют признаки поражения верхних мотонейронов, а у части пациентов признаки поражения центрального мотонейрона не обнаруживаются даже при аутопсии [22]. В поддержку этой теории также свидетельствует генетическая основа болезни, например мутация N139D вызывает только клиническую картину ПМА, тогда как другие мутации имеют фенотип преимущественно классического БАС [10]. Но наличие только признаков периферического паралича не позволяет выставить диагноз БАС согласно критериям El Escorial.

Из-за редкой встречаемости ПМА генетические исследования довольно скудны. В польском исследовании описаны мутации в гене SOD1, которые в 100 % случаев встречаются при ПМА (N139D, N86S, G93C, S105L), также есть мутации, которые у части пациентов сопровождаются клиникой ПМА (K3E, G41S, L126, L144S) [10]. Имеется описание мутации H46R в японской популяции, в которой клиника БАС описана как ПМА (длительно прогрессирующее, преимущественное поражение периферических мотонейронов) [23]. Следовательно, у части пациентов мутации в гене SOD1 могут привести к клинике ПМА.

Таким образом, с учетом наличия в клинической картине только признаков поражения нижнего мотонейрона, медленно прогрессирующего темпа течения, вероятного положительного семейного анамнеза, принимая во внимание обнаружение мутации в гене SOD1 (мутация H49R), пациенту был выставлен диагноз: прогрессирующая мышечная атрофия, ассоциированная с мутацией в гене SOD1.

Имеющиеся скудные данные о родителях и сибсах пациента не дали возможности уточнить семейный анамнез: вероятно, отец, старший брат и младшая сестра имели нервно-мышечное заболевание, т.к. у всех троих развилась мышечная слабость в позднем возрасте, которая привела к обездвиженности и летальному исходу. В настоящий момент не проведено молекулярно-генетическое обследование детей пациента, т.к. они живут в арктическом районе и не имеют возможности приехать в Якутск по различным причинам. Аутосомно-доминантный тип наследования при мутациях в гене SOD1 с высокой вероятностью подтверждает, что выявленная мутация имеет причинный характер.

Заключение

В последние годы генетическое исследование становится неотъемлемой частью диагностики и изучения патогенеза БАС. В данном клиническом случае подчеркивается важность применения молекулярно-генетических методов диагностики в клинической практике для установления точного диагноза.

Сопоставление фенотипа с выявленной мутацией в гене SOD1 имеет большое значение для понимания клинического течения БАС, поскольку определённые мутации могут быть связаны с более медленным прогрессирующим заболеванием и более благоприятным прогнозом, тогда как другие – с быстрым развитием симптомов и высоким риском ранней летальности. Это позволяет врачам лучше прогнозировать исходы для пациентов и адаптировать терапевтические стратегии в зависимости от генетического профиля.

Дальнейшие исследования в этой области необходимы для расширения знаний о генетических факторах, влияющих на фенотипическое разнообразие БАС.

Литература

1. Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз / М. Н. Захарова, Л.В. Брылев, И.А. Авдоница [и др.] // Неврология: Национальное руководство: в 2-х т. / под ред. Е. И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – Т. 1. – С. 644 – 646.
2. Бакулин И.С. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации / И. С. Бакулин, И. В. Закройщикова, Н. А. Супонева, М. Н. Захарова // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 10-20. DOI 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20. – EDN ZRCGGN
3. Васильев А.В. Методы диагностики и коррекции респираторных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе / А.В. Васильев, Д.Д. Елисеева, М.В. Иванова [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 76 – 85.
4. Xu L. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis / L. Xu, T. Liu, L. Liu [et al.] // Journal of Neurology. – 2020. – Vol. 267, No. 4. – P. 944-953. DOI 10.1007/s00415-019-09652-y

5. Brylev L. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Moscow (Russia) / L. Brylev, A. Ataulina, V. Fominykh [et al.] // *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. – 2020. – Vol. 21, No. 5-6. – P. 410-415. DOI 10.1080/21678421.2020.1752252
6. Самошкина О.И. Клинико-эпидемиологические особенности бокового амиотрофического склероза в Санкт-Петербурге и Ленинградской области: специальность 14.00.13: автореф. дис. ... к. мед. наук / Самошкина О.И. – Санкт-Петербург, 2007. – 25 с.
7. Первушина Е.В. Клиническая характеристика бокового амиотрофического склероза в Республике Башкортостан / Е.В. Первушина, К.З. Бахтиярова // *Практическая медицина*. – 2015. – № 5(90). – С. 108 – 110.
8. Ермилов Е.А. Эпидемиология бокового амиотрофического склероза в Красноярском крае / Е. А. Ермилов, Н. В. Исаева // *Нервно-мышечные болезни*. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 20 – 29. – DOI 10.17650/2222-8721-2023-13-4-20-29
9. Давыдова Т.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика бокового амиотрофического склероза в Республике Саха (Якутия): специальность 14.01.11 “Нервные болезни”: дис. к. мед. наук / Давыдова Т.К. – Иркутск, 2010. – 136 с.
10. Berdyński M. SOD1 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity / M. Berdyński, P. Miszta, K. Safranow [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, No. 1. – P. 103. DOI 10.1038/s41598-021-03891-8
11. Xu L. Calculation of the prevalence of progressive muscular atrophy among adults in China based on urban medical insurance data from 15 provinces / L. Xu, L. Chen, D. S. Fan [et al.] // *Journal of Pekin University (Health science)*. – 2020. – Vol. 52, No. 3. – P. 521-526. DOI 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.019
12. Barceló M.A. Estimation of the prevalence and incidence of motor neuron diseases in two Spanish regions: Catalonia and Valencia / M. A. Barceló, Á. Franquet, M. Solans [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – DOI 10.1038/s41598-021-85395-z
13. Liewluck T. Progressive Muscular Atrophy / T. Liewluck, D. S. Saperstein. // *Neurologic Clinics*. – 2015. – Vol. 33, No. 4. – P. 761-773. – DOI 10.1016/j.ncl.2015.07.005
14. Huang M. Variability in SOD1-associated amyotrophic lateral sclerosis: geographic patterns, clinical heterogeneity, molecular alterations, and therapeutic implications / M. Huang, Y. U. Liu, X. Yao [et al.] // *Translational Neurodegeneration*. – 2024. – Vol. 13, No. 1. – P. 28. – DOI 10.1186/s40035-024-00416-x
15. Peggion C. SOD1 in ALS: Taking Stock in Pathogenic Mechanisms and the Role of Glial and Muscle Cells / C. Peggion, V. Scalcon, K. Nies [et al.] // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11, No. 4. – DOI 10.3390/antiox11040614. – EDN ISXDHG
16. Честков И.В. Система для изучения бокового амиотрофического склероза на основе пациент-специфических индуцированных плюрипотентных стволовых клеток / И.В. Честков, Е.А. Васильева, С.Н. Иллариошкин [и др.] // *Acta Naturae (русскаяязычная версия)*. – 2014. – Т. 6, № 1(20). – С. 58 – 65.
17. Шпилюкова, Ю.А. Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики / Ю.А. Шпилюкова, С.Н. Иллариошкин // *Нервно-мышечные болезни*. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 37 – 45. DOI 10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45
18. Pinto W. Adult-onset non-5q proximal spinal muscular atrophy: a comprehensive review/ W. Pinto, P. Souza, B. Badia, [et al.]. // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2021. – Vol. 79, No. 10. – P. 912 – 923. – DOI 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0429
19. Щагина О.А. Экспансия CAG-повтора в экзоне 1 гена AR у больных спинальной амиотрофией / О. А. Щагина, О. Л. Миронович, В. В. Забненкова [и др.] // *Медицинская генетика*. – 2017. – Т. 16, № 9. – С. 31 – 36.
20. Pinto W. Atypical motor neuron disease variants: still a diagnostic challenge in neurology / W. Pinto, R. Debona, P. P. Nunes, [et al.]. // *Revue Neurologique (Paris)*. – 2019. – Vol. 175, No. 4. – P. 221 – 232. – DOI 10.1016/j.neurol.2018.04.016
21. Saberi S. Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and its variants / S. Saberi, J. E. Stauffer, D. J. Schulte, J. Ravits. // *Neurologic Clinics*. – 2015. – Vol. 33, No. 4. – P. 855 – 876. – DOI 10.1016/j.ncl.2015.07.012
22. Riku Y. Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study

with amyotrophic lateral sclerosis / Y. Riku, N. Atsuta, M. Yoshida, [et al.]. // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4, No. 5. – e005213. – Published 2014 May 14. – DOI 10.1136/bmjopen-2014-005213

23. Zou Z. H46R SOD1 mutation is consistently associated with a relatively benign form of amyotrophic lateral sclerosis with slow progression / Z. Y. Zou, M. S. Liu, X. G. Li, L. Y. Cui. // *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. – 2016. – Vol. 17, No. 7–8. – P. 610–613. – DOI 10.1080/21678421.2016.1199698

References

1. Zakharova M, Brylev L, Avdonina I, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. In: Gusev E, Kononov A, Skvortsova V. (eds.) *Neurology: National Guidelines: in 2 volumes*. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media, 2019: 644–646. (in Russian)

2. Bakulin IS, Zakroyshchikova IV, Suponeva NA, Zakharova MN Amyotrophic lateral sclerosis: clinical heterogeneity and approaches to classification. *Neuromuscular diseases*. 2017; 7(3): 10–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20. (in Russian)

3. Vasiliev AV, Eliseeva AV, Ivanova MV, et al. Methods for diagnostics and correction of respiratory disorders in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*, 2018; 12(4): 76–85. (in Russian)

4. Xu L, Liu T, Liu L, et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2020; 267 (4): 944–953. DOI: 10.1007/s00415-019-09652-y.

5. Brylev L, Ataulina A, Fominykh V et al. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Moscow (Russia). *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2020; 21(5-6): 410-415. DOI: 10.1080/21678421.2020.1752252.

6. Samoshkina OI. Clinical and epidemiological features of amyotrophic lateral sclerosis in St. Petersburg and the Leningrad Region. Summary of Candidate's dissertation (Nervous diseases). St. Petersburg, 2007. (in Russian)

7. Pervushina EV, Bakhtiyarova KZ. Clinical characteristics of amyotrophic lateral sclerosis in the Republic of Bashkortostan. *Practical Medicine*. 2015; 5(90): 108–110. (in Russian)

8. Ermilov EA, Isaeva NV. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Krasnoyarsk Krai. *Neuromuscular Diseases*. 2023; 13(4): 20–29. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-20-29.

9. Davydova TK. Clinical and epidemiological characteristics of amyotrophic lateral sclerosis in the Republic of Sakha (Yakutia). Summary of Candidate's dissertation (Nerve Diseases). Irkutsk, 2010. (in Russian)

10. Berdyński M, Miszta P, Safranow K, et al. SOD1 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity. *Scientific Reports*. 2022; 12 (1): 103. DOI: 10.1038/s41598-021-03891-8.

11. Xu L, Chen L, Fan D, et al. Calculation of the prevalence of progressive muscular atrophy among adults in China based on urban medical insurance data from 15 provinces. *Journal of Beijing University (Health science)*. 2020; 52(3): 521–526. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.019.

12. Barceló M, Franquet A, Solans M, et al. Estimation of the prevalence and incidence of motor neuron diseases in two Spanish regions: Catalonia and Valencia. *Scientific Reports*. 2021; 11(1). DOI: 10.1038/s41598-021-85395-z.

13. Liewluck T, Saperstein D. Progressive Muscular Atrophy. *Neurologic Clinics*. 2015; 33(4): 761–773. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.005.

14. Huang M, Liu U, Yao X, et al. Variability in SOD1-associated amyotrophic lateral sclerosis: geographic patterns, clinical heterogeneity, molecular alterations, and therapeutic implications. *Translational Neurodegeneration*. 2024; 13(1): 28. DOI: 10.1186/s40035-024-00416-x.

15. Peggion C, Scalcon V, Nies K, et al. SOD1 in ALS: Taking Stock in Pathogenic Mechanisms and the Role of Glial and Muscle Cells. *Antioxidants*. 2022; 11(4). DOI 10.3390/antiox11040614.

16. Chestkov IV, Vasilyeva EA, Illarioshkin SN, et al. A system for studying amyotrophic lateral sclerosis based on patient-specific induced pluripotent stem cells. *Acta Naturae*. 2014; 6; 1(20): 58-65. (in Russian)

17. Shpilyukova YuA, Illarioshkin SN. Spinal muscular atrophy in adults: problems of early diagnosis. *Neuromuscular diseases*. 2022; 12(4): 37-45. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45. (in Russian)

18. Pinto W, Souza P, Badia B, et al. Adult-onset non-5q proximal spinal muscular atrophy: a comprehensive review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2021; 79(10): 912-923. DOI 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0429.
19. Shchagina OA, Mironovich OL, Zabnenkova VV, et al. Expansion of the CAG repeat in exon 1 of the AR gene in patients with spinal amyotrophy. *Medical Genetics*. 2017; 16(9): 31-36. (in Russian)
20. Pinto W, Debona R, Nunes P, et al. Atypical motor neuron disease variants: still a diagnostic challenge in neurology. *Revue Neurologique (Paris)*. 2019; 175(4): 221-232. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.04.016.
21. Saberi S, Stauffer J, Schulte D, Ravits J. Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and its variants. *Neurologic Clinics*. 2015; 33(4): 855-876. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.012.
22. Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, et al. Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open*. 2014; 4(5): e005213. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005213.
23. Zou Z, Liu M, Li ., Cui L. H46R SOD1 mutation is consistently associated with a relatively benign form of amyotrophic lateral sclerosis with slow progression. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2016; 17(7-8): 610-613. DOI 10.1080/21678421.2016.1199698.

Сведения об авторах

СЫРОМЯТНИКОВ Николай Николаевич – мл. науч. сотр., врач-невролог ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677018, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Кулаковского, 6; e-mail: nicholasfrma@yandex.ru

SYROMIATNIKOV Nikolai Nikolaevich – Junior Researcher, neurologist, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems. Address: 677018, Russian Federation, Yakutsk, ul. Kulakovskogo, 6; e-mail: nicholasfrma@yandex.ru

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; ст. науч. сотр. Центра нейродегенеративных заболеваний ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677000, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: dralex89@mail.ru

ТАППАКHOV 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

ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем». Адрес: 677000, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3; e-mail: tanya.davydova.56@inbox.ru

DAVYDOVA Tatiana Kimovna – Cand. Sci. (Medicine), leading researcher of the Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems. Address: 677000, Russian Federation, Yakutsk, ul. Yaroslavskogo, 6/3; e-mail: tanya.davydova.56@inbox.ru

КОННИКОВА Эдилья Эдуардовна – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: 677000, Российская Федерация, г. Якутск, ул. Белинского, 58; e-mail: edilia@mail.ru

KONNIKOVA Edilia Eduardovna – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. Address: 677000, Russian Federation, Yakutsk, ul. Belinskogo, 58; e-mail: edilia@mail.ru

ХАБАРОВА Юлия Ильинична – мл. науч. сотр., заведующий неврологическим отделением ФГБНУ «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

УДК 616.31-0:02

DOI 10.25587/2587-5590-2024-4-69-78

*Чижов Ю.В., Ушницкий И.Д., Казанцева Т.В., Михасько В.М., Непомнящий А.В., Хрушков И.Н.,
Карелова А.В., Чернявская С.А., Юркевич А.В., Хасанова К.В.*

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРЕДНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЗДОРОВЬЕ ВРАЧА-СТОМАТОЛОГА (системный обзор)

Аннотация. Анализ литературных источников характеризует наличие многочисленных вредных факторов, сопровождающих профессиональную деятельность врачей-стоматологов. В статье рассматривается влияние вредных факторов на состояние здоровья врачей-стоматологов, обуславливающих возникновение и развитие профессиональных патологических состояний. Основными факторами риска являются психоэмоциональное профессиональное выгорание, стрессовые ситуации, постоянный шум от работающих приборов и аппаратов, продолжительные неудобные положения тела врача при оказании стоматологической помощи, частые контакты с вредными веществами, влияющими на органы дыхания и кожные покровы, близость «операционного поля» при работе с инфицированными пациентами. Вредные профессиональные факторы способствуют развитию нарушения слуха, неврологических и кожных заболеваний, заболеваний органов дыхания и опорно-двигательного аппарата, а также инфекционных заболеваний. Обоснована актуальность комплексного подхода для снижения риска развития профессиональной соматической патологии.

Основной целью работы в лечебно-профилактических учреждениях стоматологического профиля является создание оптимальных условий для работы медицинского персонала в соответствии с требованиями современной науки и гигиены труда, повышающих производительность труда и сохраняющих силы и здоровье персонала.

Профилактика возникновения вредных факторов в профессии врача-стоматолога является важным аспектом обеспечения его здоровья и безопасности. Для снижения вредного влияния различных рабочих факторов в работе врача-стоматолога необходимо соблюдать эргономику труда. Кроме того, соблюдение санитарно-противоэпидемиологических правил на рабочем месте должно сочетаться с выделением времени на отдых и восстановлением компенсаторно-приспособительного потенциала организма. Одним из немаловажных факторов поддержания психологического благополучия медицинских работников и их стрессоустойчивости является предупреждение профессионального эмоционального выгорания специалистов. В связи с этим своевременное проведение обучения по управлению стрессовыми ситуациями и психологическая поддержка в коллективе является актуальным вопросом. Немаловажное значение имеет постоянное соблюдение правил сбалансированного питания, уделение внимания на ежедневные физические нагрузки и прогулки на свежем воздухе, также диспансеризация и соблюдение санитарно-гигиенических правил способствуют предотвращению возможных проблем.

Ключевые слова: врач-стоматолог, вредные рабочие факторы, профессиональные заболевания, санитарно-противоэпидемический режим, гигиена труда, эргономика, рациональное питание, физическая нагрузка, медицинский осмотр, профилактика.

*Chizhov Yu.V.A.V., Ushnitsky I.D., Kazantseva T.V., Mikhasko V.M., Nepomnyashchy A.V., Khrushkov I.N.,
Karelova A.V., Chernyavskaya S.A., Khasanova K.V.*

CLINICAL CHARACTERISTICS OF OCCUPATIONAL DISEASES IN DENTISTS: A COMPREHENSIVE REVIEW

Abstract. An analysis of literary sources characterizes the presence of numerous harmful factors, accompanying professional activities of dentists. The article considers the influence of harmful factors on the health of dentists, which cause the emergence and development of occupational pathological conditions. The main risk factors are psychoemotional professional burnout; stressful situations; constant noise from devices

and equipment; prolonged uncomfortable positions of the doctor's body when providing dental care; frequent contact with harmful substances, affecting the respiratory system and skin; proximity of the "operative field" when working with infected patients. Harmful occupational factors contribute to the development of hearing impairment, neurological and skin diseases, respiratory and musculoskeletal diseases, as well as infectious diseases. The relevance of an integrated approach to reduce the risk of developing occupational somatic pathology is substantiated. The main goal of work in medical and preventive institutions of the dental profile is to create optimal conditions for the work of medical personnel in accordance with the requirements of modern science and occupational health, to increase productivity and maintain strength and health. To date, the prevention of harmful factors in the profession of a dentist is an important aspect of ensuring his health and safety. At the same time, in order to reduce the harmful effect of various working factors in the work of a dentist, it is necessary to observe ergonomic principles of labor organization. In addition, compliance with sanitary and anti-epidemiological rules in the workplace should be combined with the allocation of time for rest and the restoration of the compensatory and adaptive potential of the body. One of the important factors in maintaining the psychological well-being of medical workers and their stress resistance is the prevention of professional emotional burnout of specialists. In this regard, timely training in stress management and psychological support in the team is an extremely important factor. At the same time, it is important to constantly comply with the rules of balanced nutrition. Paying attention to daily exercise and outdoor activities, it is also necessary to undergo timely examination and compliance with sanitary and hygienic rules contribute to the prevention of possible problems.

Keywords: dentist doctors, harmful work factors, occupational diseases, sanitary and anti-epidemic regime, occupational health, ergonomics, good nutrition, physical exercise, medical examination, prevention.

Введение

Анализ современной специальной литературы выявил многочисленные вредные факторы в профессиональной деятельности врача-стоматолога. Соблюдение правил техники безопасности, чередование рабочих часов с определенным отдыхом, обязательное прохождение диспансерных осмотров, различных вариантов психологических разгрузок, антистрессовых занятий и других профилактических мероприятий должно быть правилом для сохранения здоровья врача-стоматолога как во время работы, так и в свободное от работы время [3, 4, 9, 11, 20, 24, 36].

Часто на рабочем месте бывают экстремальные ситуации [8, 30]. Для успешной профессиональной деятельности требуются не только знания и навыки, но и способность к саморегуляции и управлению стрессом. Развитие стрессоустойчивости у медицинского персонала может быть достигнуто через психологическую поддержку и коррекцию саморегуляции в процессе работы [18, 19, 29].

Негативное воздействие оказывают стрессовые состояния в практической деятельности врача, приводящие к развитию профессионального психоэмоционального выгорания – максимального истощения потенциала эмоциональных и личностных ресурсов за счет внутреннего накопления отрицательных эмоций. Профессиональный стресс часто анализируют в контексте профессионального выгорания [2, 16, 25, 32].

Организация психопрофилактической работы для медицинского персонала становится все более актуальной из-за интенсивности труда, эмоционального напряжения и недостаточной защищенности [3, 30]. Уровень выгорания, измеренный методикой МВИ, выявил самые высокие значения у стоматологов со средним стажем 11 – 15 лет, а по шкале DP – у врачей со стажем до 5 лет. Процесс профессиональной адаптации молодых специалистов обязательно включает в себя осознание недостаточности знаний и умений для практической деятельности. Ученые отмечают, что некоторое эмоциональное истощение вполне нормально в старшем возрасте, в то время как деперсонализация может быть важным механизмом защиты в социальных и коммуникативных профессиях. Наименьшие показатели на шкале эмоционального истощения и деперсонализации были обнаружены у группы со средним стажем 21 год, а на шкале личной реализации – у группы со стажем до 5 лет [5, 12, 14].

В современных клиниках стоматологическое оборудование, компрессоры и другие устройства создают большое количество шума и вибрации, превышающих допустимые нормы. Этот шум особенно заметен, когда в кабинете работает одновременно несколько установок. Особенно вредным для слуха является высокочастотный шум, создаваемый турбинным и бормашинным оборудованием с частотами от 2 до 8 тысяч герц. Врачи-стоматологи подвержены риску развития нейросенсорной тугоухости из-за высокого уровня шума при работе с турбинами. Как отметил ученый из Венгрии Т. Бакач, многие стоматологи после нескольких лет работы сталкиваются с проблемой тугоухости, который классифицируется как X – Н83.3 по МКБ и может быть вызван превышением шума до 80 дБА. Для уменьшения риска рекомендуется устранение шума и вибрации на рабочем месте с организацией отдельного кабинета для централизованной компрессорной и вакуумной систем. Помимо этого, важно следить за рациональным режимом труда и отдыха [15, 24, 26, 28].

Существует разнообразие бормашин в виде электрических и пневматических машин, которые преобразуют круговое движение ротора в вибрационное, особенно при проведении инвазивных вмешательств. Помимо этого, необходимо правильно организовывать перерывы для исключения переутомления функции слуха в тихих помещениях с комнатами отдыха для врачей. Для улучшения условий работы целесообразно уменьшить количество кресел в стоматологическом кабинете. Неврологические заболевания также необходимо учитывать при организации рабочего процесса [7, 23]. Вибрационные колебания, передаваемые от механических систем, могут вызвать неприятные ощущения и воздействовать на тело человека. Сильная локальная вибрация обычно возникает при работе электромеханических устройств с многосвязной передачей. Для удержания даже небольшого груза приходится приложить значительное усилие кисти и пальцев. Вибрация, которая сосредотачивается на ладонном синусе или отдельных пальцах, может повлиять на их чувствительность [12].

Работодатели должны уделить внимание эргономическим проблемам, организации труда и нормирования нагрузки врача-стоматолога [13, 38]. Сотрудники лечебного учреждения должны быть обучены правильной организации труда, обладать знаниями о серьезности развития вероятных профессиональных патологий [3, 6, 10, 12].

Врачи-стоматологи, работающие в неудобных рабочих положениях, сталкиваются с патологиями опорно-двигательной системы. Кроме того, со временем могут появиться основные симптомы ухудшения функции органов зрения. Работа со стоматологическими инструментами может вызвать патологические изменения пальцев рук. Перегрузочные заболевания могут возникнуть при статической нагрузке, когда нужно длительное время принимать и удерживать определенное положение. Неправильное положение или перегрузки могут еще больше усугубить ситуацию. Стоматолог-хирург работает часто в стоячем положении, которое повышает функциональную нагрузку на мышцы ног и спины. В дальнейшем из-за длительного пребывания в такой позе могут появиться анатомические деформации позвоночного столба и нижних конечностей, поскольку в наклонном положении перегрузка на указанные мышцы увеличивается в 10 раз. Такая ситуация создает предпосылки дальнейшего развития у стоматологов появления плоскостопия, сколиоза, а также варикоза вен нижних конечностей.

Рекомендуется строго соблюдать определенные правила при работе, так как длительное сидение в согнутом положении может привести к искривлению позвоночника, а также predispose к нарушениям пищеварения и другим заболеваниям. Для предотвращения подобных проблем необходимо соблюдать оптимальный рабочий режим и рациональный отдых [1, 27]. Для поддержания здоровья и укрепления организма полезно использовать разные методики закаливания и заниматься спортом, физкультурой. Для расслабления мышц спины и улучшения кровообращения необходимо регулярно проходить курсы массажа. Важно обеспечивать себе ежедневный полноценный сон после трудного рабочего дня, а при необходимости следует применять средства, снижающие психоэмоциональное перенапряжение [35].

Прием пациентов можно провести на «4 руки», где выполнение врачебных манипуляций для врача становится менее затруднительным. Врач-стоматолог должен находиться в вертикальном положении для минимизации или полного исключения функциональной перегрузки на мышцы и связки спины, нижних и верхних конечностей. По данным источников, врач-стоматолог более 80 % рабочего времени проводит в сидячем положении, что обуславливает актуальность научной организации рабочего места в соответствии с требованиями эргономики, что позволит сохранить здоровье специалистов [1, 12, 18, 34]. Нами проводился опрос 40 врачей-стоматологов, которые прошли обучение по специализированному курсу о стоматологии детей и ортодонтии. По опросу установлено, что они на работе носят удобную медицинскую обувь, что у половины врачей имеются болевые симптомы в области спины, рук и ног и всего лишь у 10 % врачей, которые имеют общий трудовой профессиональный стаж менее трех лет, отсутствуют такие симптомы [4, 10, 17, 19, 22].

На сегодня в профессиональной деятельности врачей-стоматологов используется широкий спектр различных химически активных средств, которые могут вызвать раздражающий и аллергический дерматит, крапивницу и другие поражения кожи. Вредные последствия для кожи медработников возникают из-за использования резиновых латексных перчаток, что является одним из основных рисков профессиональных дерматозов. Уже 17 % медицинских работников имеют аллергическую реакцию на латекс, который обуславливает развитие дерматита и крапивницы. Аллергия к латексу может вызывать не только кожные проблемы, но и аллергический ринит, конъюнктивит и даже астму. Для врачей важно улучшить выявление и профилактику профессиональных заболеваний, связанных с латексом, а также совершенствовать методы диагностики. Главная задача – обеспечить безопасность и здоровье медработников, и важным шагом в профилактике профессиональных дерматозов является обучение персонала правильному применению средств индивидуальной защиты кожи. Подбор таких средств должен учитывать особенности воздействия факторов риска развития профессиональных заболеваний. Так, основной причиной развития профессиональных аллергодерматозов у врачей-стоматологов является постепенная сенсибилизация организма к имеющимся аллергенам, выявляемым на рабочих местах [14, 26, 28, 31, 33].

Одним из профессиональных заболеваний врачей-стоматологов является силикоз, который развивается от вдыхания мельчайших элементов «биологической пыли» при работе турбинными наконечниками. Особенностью применения на практике керамических материалов является появление инертных наночастиц пыли, создающих потенциальную угрозу для здоровья работников стоматологических лечебно-профилактических учреждений [20]. Стоматолог-терапевт проводит санацию полости рта пациентов с хроническими очагами инфекции, и во время оказания стоматологической помощи происходит обсеменение воздуха, которым дышит специалист [5, 13].

Для безопасности при проведении стоматологических процедур необходимо строго соблюдать правила гигиены и носить защитную экипировку: халат, шапочку, маску и защитные очки или щитки. Важно не покидать пределы специально оборудованных зон, включая лечебные кабинеты, отделения, лаборатории и операционные. При работе с острыми инструментами необходимо соблюдать особую осторожность во избежание травм и порезов. Важно быть внимательным при вскрытии флаконов и бутылок, чтобы предотвратить возможные ушибы и повреждения кожи [20, 37]. У пациентов, страдающих гепатитом С, наблюдается снижение детоксикационной способности организма из-за гепатоцеллюлярной дисфункции, что уменьшает факторы свертывания крови. В крови HCV-инфицированных могут присутствовать вирусы гепатита В и ВИЧ, а также другие патогенные микроорганизмы. Перед проведением стоматологических процедур у таких пациентов необходимо проконсультироваться с соответствующими специалистами [21, 26]. Исследования, проведенные Coates и его коллегами в 2000 году, выявили, что пациенты с гепатитом С часто сталкиваются с серьезными проблемами в области стоматологии.

Особенно выделяется симптом сухости во рту, который связан с нарушением работы слюнных желез [8, 17, 24].

Заключение

Проведенный анализ источников системного обзора определяет наличие широкого круга факторов риска развития профессиональных заболеваний у врачей-стоматологов, которые требуют организовать трудовой процесс в соответствии с требованиями современных эргономических правил. Это может исключить эмоциональное выгорание специалистов, а также может способствовать поддержанию психологического равновесия и повышению стрессоустойчивости с предотвращением профессиональных вредных факторов риска.

Литература

1. Абукаева И.Р. Влияние физических упражнений на состояние позвоночника / И.Р. Абукаева, Э.Р. Салеев // Форум молодых ученых. – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 45 – 49.
2. Албакова З.А.-М. Психологические причины возникновения профессионального стресса / З.А.-М. Албакова // Научно-практический журнал «Гуманизация образования». – 2018. – № 5. – 119 – 123.
3. Александрова М. Профилактика профессионального стресса у врачей / М. Александрова, А. Мартюкова // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2016. – Т. 6. – № 1. – С. 200.
4. Андреева А.С. Профилактика нарушения осанки и упражнения для ее коррекции / А.С. Андреева, К.А. Шаповалова, О.А. Голубина [и др.] // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet». – 2022. – № 6. – С. 6731 – 6741.
5. Апраксина Е.Ю. Стоматологическая заболеваемость работников предприятий, связанных с вибрацией / Е.Ю. Апраксина, П.И. Пушилин // Медицинские науки. – 2015. – № 4. – С. 52 – 53.
6. Бабанов С.А. Профессиональные заболевания органа зрения, связанные с воздействием физических факторов / Бабанов С.А. // Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. – 2015. – № 2. – С. 89 – 94.
7. Бакумов П.А. Распространение ранних симптомов синдрома запястного канала среди стоматологов / П.А. Бакумов, М.Е. Волчанский, Е.А. Зернюкова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология – 2018. – № 2. – С. 36 – 40.
8. Бектасова М.В. Факторы риска в процессе трудовой деятельности медицинских работников / М.В. Бектасова, П.Ф. Киду, А.А. Шепарев [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал – 2019. – № 2. – С. 73-78.
9. Березенцева Е.А. Профессиональный стресс как источник профессионального выгорания / Е.А. Березенцева // Управление образованием: теория и практика. – 2014. – № 4. – С.162 – 170.
10. Брюхачев Е.Н. Причины возникновения сколиоза и влияние на организм человека / Е.Н. Брюхачев, А.В. Дьяченко // Вестник науки. – 2023. – Т. 68. – № 11. – С. 1072 – 1078.
11. Васильева Т.Н. Психосоциальные аспекты профилактики профессионального стресса у работников стоматологической поликлиники / Т.Н. Васильева, И.В. Федотова // Медицина труда и экология человека. – 2018. – № 3. – С. 38 – 42.
12. Данилина Т.Ф. Влияние гигиенических и эргономических аспектов труда на здоровье врача-стоматолога / Т.Ф. Данилина, Л.Н. Сливина, Л.А. Даллакян [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в 21 веке». – 2016. – № 2. – С. 234 – 236.
13. Григорова Е.Ю. Производственная пыль и ее влияние на здоровье зубного техника / Е.Ю. Григорова, О.А. Сиротина // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 4. – С. 43 – 45.
14. Даллакян Л.А. Гигиенические аспекты работы врача стоматолога / Л.А. Даллакян, А.В. Руснак, А.Р. Стрелвалюк [и др.] // The journal of scientific articles «Health & education millennium». – 2015. – Т. 17. – № 1. – С. 64 – 66.
15. Дундурс Я.А. Улучшение качества воздуха в стоматологических помещениях / Я.А. Дундурс, Д.Р. Спруджа, М.Я. Баке [и др.] // Гигиена и санитария. – 2004. – № 2. – С. 11 – 15.

16. Иванов С.В. Гигиеническая оценка работы врачей-стоматологов и их психоэмоционального состояния / С.В. Иванов, А.А. Слюсаренко, Ф.Р. Мустафаев [и др.] // Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral». – 2019. – № 3. – С. 143 – 147.
17. Карелин А.О. Оценка условий труда врачей-стоматологов, работающих в государственных детских стоматологических поликлиниках / А.О. Карелин, П.Б. Ионов, Г.Б. Еремин // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99. – № 6. – С. 586 – 590.
18. Катаева В.А. Актуальные вопросы профессиональной гигиены стоматологов и зубных техников / В.А. Катаева // Гигиена труда. – 1981. – № 6. – С. 16 – 19.
19. Красильникова И.В. Профилактика ВИЧ-инфекции в стоматологической практике / И.В. Красильникова, М.С. Ястребцев // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 14. – № 3. – С. 40 – 41.
20. Космаганбетова А.Т. Бактериальная обсемененность помещений стоматологических клиник / А.Т. Космаганбетова, А.Э. Уразаева, В.О. Кенбаев [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2013. – Т. 1. – № 4 – С. 215 – 217.
21. Крюкова В.О. Профессиональные аспекты гигиены труда врача-стоматолога / Крюкова В.О. // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – Т. 1. – № 5 – С. 117 – 122.
22. Леонтьева У.Ю. Влияние условий труда на здоровье медицинских работников стоматологического профиля / У.Ю. Леонтьева, Т.Ю. Быковская, А.С. Иванов [и др.] // Главный врач. Стоматология. – 2019. – № 3. – С. 4 – 8.
23. Макурина А.П. Клинико-социальные последствия профессионального стресса / А.П. Макурина, С.В. Шпорт, М.С. Московская [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2019. – № 2. – С. 11 – 16.
24. Максимова Е.М. Анализ рисков и мер по профилактике профессиональных болезней врачей-стоматологов / Е.М. Максимова, С.В. Сирак // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т. 2. – № 5. – С. 319 – 323.
25. Маргарян Э.Г. Заболевания опорно-двигательной системы врачей-стоматологов как существенный фактор сдерживания развития отрасли / Э.Г. Маргарян, Ю.О. Парамонов // Российский стоматологический журнал. – 2017. – № 6. – С. 164 – 166.
26. Мальковец О.Г. Профилактика профессиональных заболеваний врача-стоматолога на лечебном приеме / О.Г. Мальковец, Е.Н. Терещенко, Е.И. Зайковская [и др.] // Стоматолог. Минск. – 2016. – Т. 22. – № 3. – С. 45 – 46.
27. Нехорошев А.С. Гигиеническое обоснование оптимизации условий труда детских врачей-стоматологов / А.С. Нехорошев, А.В. Силин, Е.И. Морозова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2017. – № 3. – С. 367 – 370.
28. Ожгихина Н.В. Профессиональные вредности в работе врача-стоматолога. Психофизиологический фактор / Н.В. Ожгихина, Ж.Э. Ожгихина // Проблемы стоматологии. – 2012. – № 1. – С. 63 – 66.
29. Поповкина С.В. Профессиональные заболевания кожи у медицинских работников / С.В. Поповкина, Н.И. Измерова, Л.А. Иванова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 11. – С. 43 – 47.
30. Пронюшкина Т.Г. Практические рекомендации по профилактике профессиональных стрессов / Т.Г. Пронюшкина, И.Н. Назарова // Современные исследования социальных проблем. Электронный научный журнал. – 2012. – Т. 16. – № 8. – С.10.
31. Гайсин А.А. Результаты измерений тактильной чувствительности кончиков пальцев рук у стоматологов / А.А. Гайсин, И.М. Нигматуллин, Л.М. Карамова [и др.] // Медицина труда. – 2020. – № 4. – С. 19 – 26.
32. Саханов А.А. Исследование уровня запыленности и бактериальной обсемененности в зоне дыхания врачей-стоматологов-терапевтов и ортопедов / А.А. Саханов, Б.Т. Мороз, Н. С. Шляхецкий [и др.] // Институт стоматологии. – 2008. – № 4. – С. 70 – 74.
33. Елисеев Ю.Ю. Современное состояние условий труда врачей-стоматологов / Ю.Ю. Елисеев, И.И. Березин, Н.О. Петренко [и др.] // Современная стоматология. – 2014. – № 2. – С. 43 – 49.

34. Спирин В. К. Диагностика функциональных нарушений осанки на основе показателей силовой выносливости мышц по обе стороны позвоночного столба / В.К. Спирин, Д.Н. Болдышев // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2012. – Т. 86. – № 4. – С. 149 – 153.
35. Степанова Ю.С. Профилактика профессионального стресса и стресс-индуцированной патологии у врачей-терапевтов / Ю.С. Степанова, А.И. Голов, А.М. Бородай // Электронный научный журнал «Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие». – 2018. – № 5. – С. 347 – 349.
36. Токмакова С.И. Изучение проявлений синдрома эмоционального выгорания у врачей-стоматологов / С.И. Токмакова, Ю.В. Луницына // Проблемы стоматологии. – 2014. – № 2. – С. 34 – 37.
37. Федотова Ю.М. Меры профилактики контактного дерматита врача стоматолога / Ю.М. Федотова, А.А. Рейценштейн // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 6. – С. 18 – 21.
38. Чуюн Е.Н. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты на процессы микроциркуляции / Е.Н. Чуюн, Н.С. Трибрат // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2008. – Т. 21. – № 1. – С. 156 – 166.

References

1. Abukaeva IR, Saleev ER. Influence of physical exercises on the state of the spine. Forum of young scientists, 2018; 17(1):45–49. (in Russian)
2. Albakova ZA-M. Psychological Reasons for the Emergence of Professional Stress. Humanization of Education, 2018; 5:119–123. (in Russian)
3. Aleksandrova M, Martuyukova A. Prevention of professional stress among doctors. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2016; 6(1):200.
4. Andreeva AS, Shapovalova KA, Golubina OA, et al. Prevention of posture disorders and exercises for its correction. student, 2022; 6:6731–6741. (in Russian)
5. Apraksina EYu, Pushilin PI. Dental disease of workers of enterprises associated with vibration. Medical Sciences, 2015; 4:52–53. (in Russian)
6. Babanov SA. Occupational diseases of the organ of vision, associated with the impact of physical factors. Russian medical journal. Clinical ophthalmology. 2015; 2:89–94. (in Russian)
7. Bakumov P.A., Volchansky M.E., Zernyukova E.A. et al. Distribution of early symptoms of carpal tunnel syndrome among dentists. Occupational medicine and industrial ecology, 2018; 2:36–40. (in Russian)
8. Bektasova M.V., Kiku P.F., Sheparev A.A. Risk factors in the process of labor activity of medical workers. Far Eastern Medical Journal, 2019; 2:73–78. (in Russian)
9. Berezentseva EA. Professional stress as a source of professional. Educational management: theory and practice. 2014; 4:162–170. (in Russian)
10. Bryukhachev EN. Causes of scoliosis and influence on the human body. Bulletin of science, 2023; 68(11):1072–1078. (in Russian)
11. Vasilyeva TN, Fedotova IV. Psychosocial aspects of the prevention of professional stress in dental clinic workers. Occupational medicine and human ecology, 2018; 3:38–42. (in Russian)
12. Danilina TF, Slivina LN, Dallakyan LA. et al. Influence of hygienic and ergonomic aspects of labor on the health of a dentist. Health and education in the 21st century, 2016; 2:234–236. (in Russian)
13. Grigorova EYu, Sirotina OA. Industrial dust and its influence on the health of dental technician. International student scientific bulletin, 2016; 4:43–45. (in Russian)
14. Dallakyan LA, Rusnak AV, Strevalyuk AR. Hygienic aspects of the work of a dentist. Health & education millennium, 2015; 17(1):64–66.
15. Dundurs YA, Sprudzha DR, Bake Mya et al. Improving the quality of air in dental premises. Hygiene and sanitation, 2004; 2:11–15. (in Russian)
16. Ivanov SV, Slyusarenko AA, Mustafaev FR. Hygienic assessment of the work of dentists and their psycho-emotional state. Integral, 2019; 3:143–147. (in Russian)
17. Karelin AO, Ionov PB, Eremin GB. Assessment of working conditions of dentists and workers in state children's dental clinics. Hygiene and sanitation. 2020; 99(6):586–590. (in Russian)

18. Kataeva VA. Actual issues of professional hygiene of dentists and dental technicians. Occupational hygiene, 1981; 6:16–19. (in Russian)
19. Krasilnikova IV, Yastrebtsev MS.. Prevention of HIV infection in dental practice. Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of Chelyabinsk, 2016; 14(3):40–41. (in Russian)
20. Kosmaganbetova AT, Urazaeva AE, Kenbaev VO. Bacterial contamination of dental clinics. Bulletin of KazNMU, 2013; 1(4):215–217. (in Russian)
21. Kryukova VO. Professional aspects of occupational hygiene of a dentist. Modern trends in the development of science and technology, 2016; 1(5):117–122. (in Russian)
22. Leontieva UYu, Bykovskaya TYu, Ivanov AS. Influence of labor conditions on the health of medical workers of dental profile (literature review. Chief Doctor. Dentistry, 2019; 3:4–8. (in Russian)
23. Makurina AP, Shport SV, Moskovskaya MS. Clinical and social consequences of professional stress. Russian Psychiatric Journal, 2019; 2:11–16. (in Russian)
24. Maksimova EM, Sirak SV. Analysis of risks and measures for the prevention of professional diseases of dentists. Fundamental research, 2013; 2(5):319–1323. (in Russian)
25. Margaryan EG, Paramonov UO. Diseases of the musculoskeletal system of doctors-dentists as an essential factor of detaining the industry's development. Russian Dental Journal, 2017; 6:164–1166. (in Russian)
26. Malkovets OG, Tereshchenko EN, Zaikovskaya EI. Prevention of professional diseases of a doctor-dentist at a medical reception. Dental-Minsk, 2016; 22(3):45–146. (in Russian)
27. Nekhoroshev AS, Silin AV, Morozova EI. Hygienic substantiation of optimization of working conditions of children's doctors-dentists. Hygiene and sanitation, 2017; 3:367–1370. (in Russian)
28. Ozhgikhina NV, Ozhgikhina ZhE. Professional harm in the work of a dentist. Psychophysiological factor. Problems of Dentistry, 2012; 1:63–166. (in Russian)
29. Popovkina SV, Izmerova NI, Ivanova LA et al. Professional skin diseases in medical workers. Occupational Medicine and Industrial Ecology, 2011; 11:43–147. (in Russian)
30. Pronyushkina TG, Nazarova IN. Practical recommendations for the prevention of professional stresses. Contemporary Research of Social Problems (Electronic Scientific Journal), 2012; 16(8):10. (in Russian)
31. Gaisin AA, Nigmatullin IM, Karamova LM et al. Results of measurements of tactile sensitivity of fingertips in dentists. Labor Medicine, 2020; 4:19–126. (in Russian)
32. Sakhanov AA, Moroz BT, Shlyakhetsky NS. Study of the level of dust and bacterial contamination in the breathing zone of doctors-dentists-therapists and orthopedists. Institute of Dentistry, 2008; 4)70–174. (in Russian)
33. Eliseev YuYu, Berezin II, Petrenko NO et al. Current state of working conditions for dentists. Modern dentistry, 2014; 2:43–149. (in Russian)
34. Spirin VK, Boldyshev DN. Diagnostics of functional posture disorders based on indicators of power endurance of muscles on both sides of the vertebral column. Scientific notes of the P.F. Lesgaft University, 2012; 86(4):149–1153. (in Russian)
35. Stepanova YS, Golov AI., Borodai AM. Prevention of professional stress and stress-induced pathology in therapists Personality in a changing world: health, adaptation, development, 2018; 5:347-349. (in Russian)
36. Tokmakova SI, Lunitsyna YV. Study of manifestations of the syndrome of emotional burnout in dentists. Problems of dentistry, 2014; 2:34–137. (in Russian)
37. Fedotova YM, Reitsenshteyn AA. Measures of prevention of contact dermatitis of a dentist. International Student Scientific Bulletin, 2016; 6:18–121. (in Russian)
38. Chuyan EN, Tribat NS. Influence of low-intensity electromagnetic radiation of extremely high frequency on the processes of microcirculation. Scientific notes of the V. I. Vernadsky Tauride National University. Biology and Chemistry Series, 2008; 21(1):156–1166. (in Russian)

Сведения об авторах

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

CHIZHOV Yuri Vasilyevich – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Orthopedic Dentistry, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF. Address: 660131; Krasnoyarsk; str. Voronov, 18 c. 8 (391) 2-202-101; e-mail: gullever@list.ru

УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич – д. мед. н., проф., заведующий кафедрой терапевтической, хирургической, ортопедической стоматологии и стоматологии детского возраста медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». Адрес: г. Якутск, ул. Ойунского, 27. Тел. 8-924-170-89-40; E-mail: incadim@mail.ru

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. Yakutsk, st. Oyunskogo, 27. Tel. 8-924-170-89-40; E-mail: incadim@mail.ru

КАЗАНЦЕВА Тамара Владимировна – к. мед. 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 of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF. Address: Krasnoyarsk, str. Partizana Zheleznyak 1. Tel. 8-902-940-29-93; e-mail: Kazancevatv@onkolog24.ru

МИХАСЬКО Василий Михайлович – заведующий ортопедическим отделением КГАУЗ «Красноярская городская стоматологическая поликлиника № 8». Адрес: Россия, г. Красноярск, ул. Вавилова, д.37д, кв.2. Тел. 8-913-536-63-07; mihasko.vm@yandex.ru

MIKHASKO Vasily Mikhailovich – head of the Orthopedic Department, Krasnoyarsk City Dental Clinic No. 8, address: Russian Federation, Krasnoyarsk, Vaivlova st., 37d, apt. 2, tel. 8-913-536-63-07; mihasko.vm@yandex.ru

НЕПОМНЯЩИЙ Алексей Владимирович – врач-стоматолог-ортопед КГАУЗ «Краевая городская стоматологическая поликлиника № 8». Адрес: Россия, г. Красноярск, ул. П. Словцова, д.13, кв.37. Тел. 8-913-534-56-58; Happy200767@mail.ru

NEPOMNYASCHY Alexey Vladimirovich – dentist-orthopedist, Krasnoyarsk City Dental Clinic No. 8, address: Russian Federation, Krasnoyarsk, st. P. Slovtsova, 13, apt. 37, tel. 8-913-534-56-58; Happy200767@mail.ru

ХРУШКОВ Игорь Николаевич – врач-стоматолог. Адрес: Россия, г. Красноярск, ул. Алексеева, 27, «Алексия». Тел: 8-913-834-37-21; e-mail: gullever@list.ru

KHRUSHKOV Igor Nikolaevich – dentist, Alexia Clinic. Address: Russian Federation, Krasnoyarsk, Alekseeva str. 27; tel: 8-913-834-37-21; e-mail: gullever@list.ru

КАРЕЛОВА Анастасия Владимировна – врач-стоматолог. Адрес: г. Норильск, ул. Федорского, 15, «Ал-дент». Тел 8-913-493-05-87; nastenka1683@yandex.ru

KARELOVA Anastasia Vladimirovna – dentist, Aldent Clinic. Address: Norilsk, st. Fedorsky 15, tel. 8-913-493-05-87; nastenka1683@yandex.ru

ЧЕРНЯВСКАЯ Софья Андреевна – студент 4 курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 1. Тел: 8-902-944-34-33; sofya.chern@mail.ru

CHERNYAVSKAYA Sofya Andreevna – 4th year student, Faculty of Dentistry, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, address: Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyaka St. 1, tel: 8-902-944-34-33; sofya.chern@mail.ru

ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович – д. мед. н., декан стоматологического факультета, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии, врач-стоматолог-ортопед высшей квалификационной категории, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет». Адрес: Россия, г. Хабаровск. Тел: 8-962-502-58-88; e-mail: dokdent@mail.ru

YURKEVICH Alexander V. – Dr. Sci. (Medicine), Dean of the Faculty of Dentistry, Head of the Department of Orthopedic Dentistry, orthopedic dentist of the highest qualification category, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; tel: 8-962-502-58-88; e-mail: dokdent@mail.ru

ХАСАНОВА Кристина Вадимовна – студент 4 курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Адрес: г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 1. Тел: 8-906-917-11-37; christina.hasanowa@yandex.ru

KHASANOVA Kristina Vadimovna – 4th year student, Faculty of Dentistry, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the RF, address: Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyaka str. 1; tel: 8-906-917-11-37; christina.hasanowa@yandex.ru

— ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —

УДК 615.2/3: – 35.78.3

DOI 10.25587/2587-5590-2024-4-79-87

*Кочкина Е.О., Коновалова А.А., Верлан Н.В., Бессонова Л.О.***ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
В СИСТЕМЕ ФАРМАКОНАДЗОРА ПРИ РЕГИСТРАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ
У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

Аннотация. В последние годы осложнения лекарственной терапии являются важной медицинской проблемой. Проведен анализ данных о нежелательных реакциях (НР) лекарственных средств (ЛС) у пациентов старших возрастных групп. Объектом исследования были карты-извещения на НР, поступившие из медицинских организаций (МО) Иркутской области за пятилетний период. Для оценки причинно-следственной связи (ПСС) между НР и ЛС использовалась шкала Наранжо. Из 1068 извещений о НР у пациентов старше 60 лет 2/3 (705) представлены извещениями о НР у женщин, 363 (34,0 %) – у мужчин. Наличие фоновых заболеваний зарегистрировано в 940 извещениях (88,0 %). Не было гендерных различий, за исключением более высокой частоты хронической обструктивной болезни легких у мужчин (7,2 % и 3,5 % соответственно, $p < 0,05$) и сахарного диабета у женщин (14,0 % и 3,5 % соответственно, $p < 0,05$). НР на антибактериальные средства составили 31,8 %, препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний – 10,5 %, случаи терапевтической неэффективности – 5,4 %. Изложение данных о НР соответствовало рекомендуемой форме в 76 %. Наиболее частым дефектом заполнения являлась неполная информация о пациенте. Достоверность ПСС по шкале Наранжо была высокой. Сроки репортирования данных соблюдались в 93 %. Для эффективного взаимодействия в системе фармаконадзора необходимо в каждой МО постоянное информирование о порядке осуществления фармаконадзора, видах НР, правилах их выявления и сроках репортирования данных. Курировать работу должен подготовленный специалист.

Ключевые слова: лекарственное средство; нежелательные реакции; старшая возрастная группа; спонтанные сообщения; фармаконадзор; взаимодействие.

*Kochkina E.O., Konovalova A.A., Verlan N.V., Bessonova L.O.***POSSIBILITIES OF EFFECTIVE INTERACTION
IN THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM AT REGISTERING
UNDESIRABLE MEDICINAL REACTIONS IN SENIOR PATIENTS**

Abstract. In the recent years, complications of drug therapy are an important medical problem. Data on adverse drug reactions (ADRs) in older patients were analyzed. The object of the study was notification cards for NR received from medical organizations (MO) of Irkutsk region for a five-year period. The Narangio scale was used to assess the causality (SST) between ADR and LS. Of the 1068 ADR notifications in patients over 60 years of age, 2/3 (705) are presented with ADR notifications in women, 363 (34.0 %) – in men. The presence of background diseases was registered in 940 notifications (88.0 %). There were no gender differences except for a higher incidence of chronic obstructive pulmonary disease in men (7.2 % and 3.5 %, respectively, $p < 0.05$) and diabetes mellitus in women (14.0 % and 3.5 %, respectively, $p < 0.05$). ARs for antibacterial agents amounted to 31.8 %, drugs for the treatment of cardiovascular diseases – 10.5 %, cases of therapeutic inefficiency – 5.4 %. The ADR data statement was in line with the recommended form of 76 %. The most common filling defect was incomplete patient information. The validity of the Narangio PSS was high. The deadlines for reporting data were observed in 93 %. For effective interaction in the pharmacovigilance system, it is necessary for each MO to

constantly inform about the procedure for pharmacovigilance, types of ADRs, the rules for their detection and the timing of data reporting. The work should be supervised by a trained specialist.

Keywords: medicament; adverse reactions; older age group; spontaneous reports; pharmacovigilance; interaction.

Введение

В последние годы осложнение лекарственной терапии все больше осознается как чрезвычайно важная проблема, имеющая медицинский, социальный и финансовый аспект [1, 2, 6]. Улучшение качества медицинской помощи относится к основным задачам здравоохранения, а это во многом связано с эффективностью и безопасностью фармакотерапии. Фармаконадзор – мониторинг безопасности лекарственных средств (ЛС) является динамичной научно-клинической областью медицинских знаний; играет важную роль в решении задач, возникающих в результате постоянного увеличения ассортимента лекарственных препаратов, при применении которых нередко возникают неблагоприятные реакции (НР) [3, 9, 10, 11].

Научные исследования, связанные с проблемами токсичности лекарственных средств (ЛС) и их безопасного применения, осуществляются в РФ и в мировой практике по различным аспектам [8, 12, 13, 14, 15, 16]. В последнее десятилетие были разработаны предложения по внедрению эффективной системы контроля, обеспечения и управления качеством ЛС, развитию и совершенствованию механизмов государственного регулирования. Информация об осложнениях, вызываемых лекарственными средствами, может быть получена различными методами, которые хорошо известны специалистам. Метод спонтанных сообщений (СС) наиболее распространен в получении информации о НР. Согласно этому методу медицинские работники разных специальностей должны направлять в Росздравнадзор сообщения о выявляемых НР, возникающих при проведении фармакотерапии. По действующей системе менеджмента качества в нашей стране в сфере обращения ЛС используется риск-ориентированный подход [4;5].

Значительное внимание в отечественных исследованиях уделяется разработке алгоритмов контроля фармакотерапии на различных этапах использования лекарственных препаратов [3, 9]. Сохраняет актуальность поиск возможностей эффективного взаимодействия участников системы мониторинга за безопасностью фармакотерапии и разработка алгоритмов их взаимодействия [10, 11]. Обозначенные вопросы актуальны в клинической практике при лечении пациентов старших возрастных групп, так как осложняющими медикаментозную терапию факторами являются множественные заболевания, изменения функционирования органов метаболизма и экскреции, одновременное применение нескольких ЛС.

Совершенствование фармаконадзора является актуальным вопросом для медицинской практики. Это определило постановку цели и задач настоящей работы.

Цель работы: провести анализ данных о НР ЛС у пациентов старших возрастных групп и рассмотреть возможности эффективного взаимодействия участников системы фармаконадзора.

Для достижения указанной цели были сформулированы следующие задачи:

- 1) Сопоставить данные о НР в картах-извещениях с рекомендованным форматом их заполнения у пациентов старших возрастных групп.
- 2) Выявить дефекты заполнения и сроки предоставления информации.
- 3) Оценить вероятность того, что НР вызвана лекарственным препаратом, а не другими факторами;
- 4) Определить по информации специалистов, изложенной в картах-извещениях, при использовании каких групп ЛС наиболее часто регистрируются НР у данных пациентов.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, который функционировал в составе ОГБУЗ «Центр

контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области» до середины 2019 г., в последующий период привлекалась информация региональных данных АИС Росздравнадзора. На первом этапе работы анализировали нормативную базу, в качестве юридической основы для работы использовали Федеральные законы, нормативно-правовые акты Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, регламентирующие обращение лекарственных средств. На втором этапе осуществляли анализ информации СС.

Объектом исследования явились карты-извещения, заполненные медицинскими специалистами. В период с 2009 до 2020 гг. была сформирована база данных, включающая 2325 сообщений, из них 1068 (45,9 %) содержали данные о НР при применении ЛП у лиц старших возрастных групп. Критерием включения карты-извещения о НР или отсутствии терапевтического эффекта ЛП (далее – карта-извещение) в исследование являлось её правильное заполнение, а также наличие причинно-следственной связи между применением ЛП и НР с высокой степенью достоверности – не менее чем «возможная» по шкале Наранжо [7]. Заполнение данного опросника проводили сотрудники исследовательской группы с использованием сведений, изложенных в картах-извещениях на НР. Данные о достоверности источника проверялись выборочно по медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты).

Валидность данных о группах ЛС обеспечивали путем использования для классификации поражений органов и систем анатомо-терапевтически химической (АТХ) классификации (ее первого уровня), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и терминологии НР, разработанной ВОЗ (WHO Adverse Reaction Terminology, WHO-ART). В качестве информационной базы официально утвержденных инструкций по медицинскому применению (ИМП) ЛП, зарегистрированных на территории Российской Федерации, использовали сайт Государственного реестра лекарственных средств. Необходимо отметить, что информация о ЛП, приведенная в ИМП отдельными производителями, могла различаться. Верификацию применения ЛП проводили в соответствии с информационной базой Государственного реестра лекарственных средств. НР распределяли по системно-органным классам в соответствии с терминологией Медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считали существенными при $p \leq 0,05$. Для определения частоты развития отдельных событий (доля, % от общего количества представленных случаев НР) использовали программное обеспечение Microsoft Excel 2016.

Результаты

Из общего количества извещений (1068) о НР, зарегистрированных у пациентов старших возрастных групп, 2/3 (705) представлены сообщениями о НР у женщин, 363 (34 %) – у мужчин. Средний возраст составил $61,6 \pm 8,9$ года (у мужчин – $59,1 \pm 6,2$; у женщин – $64,1 \pm 8,98$ $p < 0,05$). Изложение данных о НР соответствовало форме их представления в 76 %. Наиболее частым дефектом заполнения была неполная информация о пациенте. В большинстве случаев (94,5 %) зафиксирован высокий показатель по оценочной шкале Наранжо (вероятные – 301; возможные – 388; сомнительные – 59; определенные – 320).

Наличие фоновых заболеваний зарегистрировано в 940 извещениях (88,0 %). При этом не наблюдалось гендерных различий, за исключением более высокой частоты хронической обструктивной болезни легких у мужчин (7,2 % и 3,5 % соответственно, $p < 0,05$) и сахарного диабета у женщин (14,0 % и 3,5 % соответственно, $p < 0,05$).

Аллергический анамнез был отмечен в 175 (16,4 %) извещениях. Данные о непереносимости лекарств имели гендерное различие: чаще регистрировались у женщин – 113 (64,6 %); у мужчин этот фактор выявлялся в 35,4 % (62 случая). Разнородность спектра аллергопатологии была статистически значима ($p < 0,05$). У 116 (66,3 %) пациентов отмечена лекарственная аллергия на один препарат (в большинстве наблюдений – из группы антибактериальных или

антигипертензивных средств). При детализации «сопутствующих» факторов возникновения НР установлено, что длительность приема лекарств (продолжительные курсы терапии установлены у 34,9 % женщин и у 16,3 % мужчин) значимым признаком не являлась. НР, описанные в 897 сообщениях (84,0 %), были расценены как серьезные: госпитализация и ее продление, угроза жизни, клинически значимое событие. В 904 случаях (84,6 %) нежелательные эффекты были указаны в ИМП препарата, то есть были ожидаемы (но отражались на клиническом состоянии пациентов с необходимостью проведения корректирующих лечебных мероприятий) в 271 случае (25,4 %) они были неожиданными: повышение активности трансаминаз, фотосенсибилизация, нарушение сердечного ритма. Во всех наблюдениях пациенты выздоравливали без последствий.

НР на средства для профилактики и лечения инфекций чаще всего были связаны с использованием β -лактамовых антибиотиков (цефтриаксон – 34,7 %; амоксициллин – 14,3 %; амоксициллин/клавулановая кислота – 12,5 % сообщений в структуре сообщений о НР на данную группу ЛС). Основными «подозреваемыми» ЛС из группы сердечно-сосудистых препаратов (ССП) были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 38,2 %; β -блокаторы – 26,5 %; антагонисты рецепторов ангиотензина – 17,6 %; статины – 5,8 %. На эти два класса ЛС (антибактериальные и ССП) было оформлено 42,3 % всех извещений.

Отдельной оценке подвергались случаи отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта на назначенный препарат. Было зарегистрировано 57 (5,4 %) таких извещений от медицинских специалистов. Данный вопрос возникал при использовании антигипертензивных средств, противоглаукомных, противопаркинсонических препаратов и лекарств, предназначенных для лечения бронхообструктивного синдрома. Активность специалистов при определении качества фармакотерапии этими группами ЛС объясняется и тем, что в арсенале способов оценки их эффективности есть методы количественного анализа (уровень артериального давления, показатели спирометрии), позволяющие производить интерпретацию результатов по четким критериям.

При анализе влияния таких препаратов, как регуляторы секреторно-моторной функции ЖКТ, психотропные, ноотропы, интерфероны, в ряде клинических ситуаций возникали проблемы с трактовкой информации, так как объективными критериями оценки клинической эффективности представителей этих фармакологических групп специалисты не располагают. Необходимость проведения квалифицированной дифференциальной диагностики в таких случаях подтверждается и соответствующими баллами оценки по критериям шкалы Наранжо (вероятные и сомнительные события) в извещениях о НР данных ЛС.

При рассмотрении вопроса качества заполнения карт-извещений на НР был выявлен ряд дефектов по разделу информации о пациенте. Так, если вычислять индекс массы тела по антропометрическим данным (рост, вес), приводимых в извещениях, то реальный показатель превышал указанный в 32,3 % наблюдений. И в сопутствующую патологию этот диагноз был внесен только в 1,1 % случаев. Не всегда регистрировались скорость клубочковой фильтрации, уровень печеночных трансаминаз, потому о реальном состоянии функционирования органов метаболизма и экскреции ЛС судить было сложно.

У пациентов старшей возрастной группы четыре и более диагноза имелись у 72,0 %. Отмечались следующие фоновые заболевания (состояния): анемия, ожирение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушения функции печени, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма. Множественная патология в 2,5 раза чаще выявлялась у женщин, что отражает общую тенденцию их большей «чувствительности» к неблагоприятному действию лекарств.

При детализации сопутствующих факторов возникновения НР значимо выделены: наличие лекарственного анамнеза, многокомпонентность терапии, а также наличие сопутствующей патологии (табл.1). Предположение о том, что такое фоновое отягощение могло сказаться на трактовке причинного фактора, не исключалось верификацией события по критериям шкалы

Наранжо. Степень достоверности ПСС выставлялась как определенная, вероятная и возможная. Количество женщин старшей возрастной группы с наличием фоновых заболеваний, принимающих несколько лекарственных препаратов, превалировало. Продолжительность приема (длительные курсы использования лекарств отмечены у 34,9 % женщин и у 16,3 % мужчин) статистически значимой роли не имела. Сроки репортирования данных соблюдались в 93 %.

Таблица 1 – Характеристика больных с лекарственно-ассоциированными неблагоприятными реакциями

№	Признаки	Женщины (n=705) абс. число (%)	Мужчины (n=363) абс. число (%)
2.	Наличие фонового заболевания	669 (94,5)	287 (79,0)*
3.	Лекарственный анамнез	176 (25,0)	70 (19,3)*
4.	Длительный прием лекарств	246 (34,9)	59 (16,3)
5.	Многокомпонентная терапия	641 (91,1)	206 (56,7)*

* – различия статистически значимы между данными групп при $P \leq 0,05$

Обсуждение

Оценка прогностического влияния назначаемых ЛС – непростая задача. Полученные данные свидетельствуют о том, что специалистам при проведении фармакотерапии пациентам старших возрастных групп следует соблюдать особую осторожность в случаях использования антибактериальных и сердечно-сосудистых препаратов, на которые регистрируется самый высокий процент НР. Наличие информации об анамнезе и полиморбидном статусе, многокомпонентной терапии также являются сигналами о возможном возникновении лекарственных осложнений. Но основные причины лекарственных осложнений связаны с фармакологическими характеристиками ЛС.

Заслуживают внимания как тяжелые, так и легкие НР. Легким осложнениям уделяется неоправданно мало внимания. Хотя известно, что, например, такие НР, как прибавка массы тела, изменения настроения могут приводить к ухудшению качества жизни и к прекращению приема ДС. Для любого ЛС существуют отношение «риск-польза», и его определение, по сути, является основной задачей при назначении лечения. Риск определяется частотой возникновения НР, присущих данному препарату, и их тяжестью. Чем тяжелее НР, тем меньше частота её возникновения, которую можно признать допустимой. Риск рассматривается по отношению к пользе от применения лекарства, которая, в свою очередь, оценивается на основании предполагаемой эффективности лечения и тяжести заболевания.

Выполнение таких правил, как учет не только терапевтического действия ЛС, но и его возможных побочных эффектов, особенно если они обусловлены структурой вещества или его фармакодинамикой; назначение оптимальных доз лекарств, соблюдение курсового количества и правил отмены определенных ЛС; при комбинированной фармакотерапии принимать во внимание возможное взаимодействие ЛС между собой и с пищей; при установленном взаимодействии – предусматривать интервалы между приемом взаимодействующих субстратов; запрет на использование одновременно лекарств со сходным механизмом действия, избегать полипрагмазии и политерапии, которые повышают риск нежелательных явлений; соблюдение индивидуального подхода к назначению лекарственных препаратов с учетом возраста, патологических состояний пациентов и наличия сопутствующих заболеваний, сопровождающихся изменениями функционального состояния органов и систем; применение лекарственных препаратов, наиболее часто вызывающих побочные эффекты, по строгим показаниям снизит количество осложнений лекарственной терапии.

Выводы

Данные о НР при использовании ЛС у пациентов старших возрастных групп, приводимые в картах-извещениях, соответствуют форме их представления в 76 %. Наиболее частый дефект заполнения – неполная информация о пациенте. Сроки репортации данных соблюдаются в 93 %.

Заключение о том, что НР обусловлена лекарственным препаратом, а не другими факторами, соответствует высокому показателю по оценочной шкале Наранжо (94,5 %). По сообщениям специалистов, наиболее часто регистрируются у пациентов старших возрастных групп НР на антибактериальные и ССП. Случаи терапевтической неэффективности составляют 5,4 %.

Заключение

Проведенный анализ выявил, что для детальной оценки особенностей действия ЛС на пациентов старших возрастных групп необходимо предоставление максимального объема информации, что не всегда возможно в силу разобщенности оказания медицинской помощи по разному профилю заболеваний.

Знание структуры НР, изучить которую позволяет анализ СС, может быть условием для разработки мер, направленных на оптимизацию медикаментозного лечения. С другой стороны, использование метода СС не позволяет оценить истинную частоту событий, в том числе в связи с «недосообщением» информации. Причинами этого могут быть низкая мотивация врачей, нехватка времени на заполнение бланков и отправку сообщений, недостаточные знания врачей и пациентов в области фармаконадзора, боязнь административных наказаний и сомнений в компетентности врача, который назначает тот или иной препарат. Осведомленность об опасности лекарственной токсичности предполагает необходимость внедрения в практику определенных мер безопасности применения ЛП, таких как обязательный контроль самочувствия пациентов, оценка взаимодействия лекарств, динамическое наблюдение за функциональным состоянием печени и почек.

Зачастую информация о НР не подлежала репортированию потому, что специалисты не имели уверенности в наличии связи между приемом ЛС и развитием осложнения. Во многом невозможность четкой идентификации осложнений лекарственной терапии объясняется трудностями дифференциации их от симптомов заболевания, по поводу которого назначаются лекарственные препараты, или из-за наличия клинических проявлений сопутствующей (фоновой) патологии. Сложно диагностировать лекарственные реакции, которые проявляются через длительное время после отмены ЛС, явившихся причиной осложнений. Кроме того, работа по профилактике и своевременному выявлению НР осложняется тем, что на сегодняшний день нет регулярного взаимного обмена информацией между различными подразделениями медицинской организации.

В ряде случаев нежелание специалистов или администрации медицинских организаций информировать о выявленных НР связано с опасением, что осложнения лекарственной терапии могут быть расценены как последствия врачебных ошибок, что может повлечь за собой юридическую ответственность врача, назначившего подозреваемое ЛС.

Еще одна причина, влияющая на безопасность лечения, о которой обычно не упоминают, – отсутствие в программах обучения и повышения квалификации медицинских специалистов должного количества часов для освоения знаний по фармаконадзору. Еще сложнее обстоит дело с эффективным взаимодействием участников процесса. Результативная работа фармаконадзора возможна при наличии работающих схем, конкретных механизмов, подразумевающих разграничения функциональных обязанностей с участием подготовленного специалиста и существование обратной связи между представителями данной системы.

Процесс выявления и предотвращения НР должен стать неотъемлемой частью работы всех медицинских сотрудников, кто причастен к применению лекарств. Информирование о порядке осуществления фармаконадзора, видах НР, правилах их выявления и сроках репортирования данных должно регулярно проводиться в каждой МО. Необходимы систематизация источников

поступления информации, разработка алгоритмов функционирования системы для эффективного взаимодействия и профилактики проявлений лекарственной токсичности.

Литература

1. Альева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы // *Лечебное дело*. 2018. № 2. С.74 – 84.
2. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения — миф или реальность? // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020. Т.35. № 1. С.13 – 21.
3. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации // *Вестник Росздравнадзора*. 2019. № 2. С. 72 – 77.
4. ГОСТ Р ИСО 9001-2015 Системы менеджмента качества. Требования.
5. ГОСТ Р ИСО 9000-2015 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь.
6. Демченкова Е.Ю., Городецкая Г.И., Мазеркина И.А. и др. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021. Т.9. № 1. С.34 – 42.
7. Казаков А.С. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция – взаимодействие лекарственных средств» // *Российский медицинский журнал*. 2013. № 5. С. 38 – 43.
8. Крупнова И.В., Старостина И.С. Актуальные вопросы профилактики нарушений в сфере обращения лекарственных средств // *Вестник Росздравнадзора*. 2019. № 2. С. 40 – 49.
9. Кудрявцева Е.М., Горелов К.В. Проведение фармаконадзора в медицинских организациях // *Вестник Росздравнадзора*. 2021. № 2. С.53 –57.
10. Махмутова Н.М., Жетерова С.К. Современные аспекты внедрения системы фармаконадзора // *Авиценна*. 2018. Т. С. 8–12.
11. Мурашко МА Росздравнадзор сегодня // *Вестник Росздравнадзора*. 2019. № 2. С. 9 – 20.
12. Byeon JH, Kil JH, Ahn YC, Son CG. Systematic review of published data on herb induced liver injury. *J Ethnopharmacol*. 2019; 233:190–6. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.006>
13. Comfort S, Dorrell D, Meireis S, Fine J. Modified NARanjo causality scale for ICSRs (MONARCSI): A decision support tool for safety scientists. *Drug Saf*. 2018;11(41):1073-85. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0690-y>
14. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M. et al. A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9(8):896–909. <https://doi.org/10.1002/cpdd.879>
15. Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2230–41.e11.<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>
16. Wu H, Huang J. Drug-induced nephrotoxicity: pathogenic mechanisms, biomarkers and prevention strategies. *Curr Drug Metab*. 2018;19(7):559–67. <https://doi.org/10.2174/1389200218666171108154419>
17. Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: critical review of the clinical practice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46(4):292–301. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13066>

References

1. Alieva AA, Nikitin IG, Arkhipov AV. Concomitant therapy of acute drug-induced liver injury during chemotherapeutic treatment in patients with breast cancer. *General Medicine*. 2018;2:74–84. (in Russian)
2. Vasyuk YuA, Shupenina EY, Novosel EO, Agapov IS. Heart rhythm and conduction disturbances as manifestations of cardiotoxicity of antitumor treatment – myth or reality? *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;Vol. 35:1:13–21. (in Russian)

3. Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;2:72–77. (in Russian)
4. GOST R ISO 9001-2015 Quality management systems. Requirements.
5. GOST R ISO 9000-2015 Quality management systems. Basic provisions and vocabulary.
6. Demchenkova EYu, Gorodetskaya GI, Mazerkina IA, et al. Actual issues of detection and monitoring of adverse reactions during the use of cephalosporin antibiotics. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;Vol.9,1:34–42. (in Russian)
7. Kazakov AS. Determination of the degree of reliability of the causal relationship “adverse reaction – drug interaction”. *Russian Medical Journal*. 2013;5:38–43. (in Russian)
8. Krupnova IV, Starostina IS. Current issues of prevention of violations in the field of circulation of medicines. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;2:40–49. (in Russian)
9. Kudryavtseva EM, Gorelov KV. Conducting pharmacovigilance in medical organizations. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2021;2:53–57. (in Russian)
10. Makhmutova NM, Zheterova SK. Modern aspects of the implementation of the pharmacovigilance system. *Avicenna*. 2018;8–12. (in Russian)
11. Murashko MA Roszdravnadzor today. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;2:9–20. (in Russian)
12. Byeon JH, Kil JH, Ahn YC, Son CG. Systematic review of published data on herb induced liver injury. *J Ethnopharmacol*. 2019; 233:190–6. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.006>
13. Comfort S, Dorrell D, Meireis S, Fine J. Modified NARANJO causality scale for ICSRs (MONARCSI): A decision support tool for safety scientists. *Drug Saf*. 2018;11(41):1073–85. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0690-y>
14. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, et al. A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9(8):896–909. <https://doi.org/10.1002/cpdd.879>
15. Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2230–41.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>
16. Wu H, Huang J. Drug-induced nephrotoxicity: pathogenic mechanisms, biomarkers and prevention strategies. *Curr Drug Metab*. 2018;19(7):559–67. <https://doi.org/10.2174/1389200218666171108154419>
17. Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: critical review of the clinical practice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46(4):292–301. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13066>

Участие авторов: *Кочкина Е.О.* – концепция и дизайн исследования; сбор, анализ, систематизация данных, оформление статьи; *Коновалова А.А.* – сбор, систематизация данных, проработка данных литературы, написание текста, оформление статьи; *Верлан Н.В.* – сбор материала, написание текста, редактирование статьи; концепция исследования, редактирование статьи; *Бессонова Л.О.* – сбор, анализ, систематизация данных; *все соавторы* – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Разрешения локального этического комитета не требовалось, так как люди и животные не являлись объектами исследования.

Сведения об авторах

КОЧКИНА Елена Олеговна – к.м.н., ассистент кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100. Тел.: 8 (3952) 46-53-26; e-mail: elena.kochkina@rambler.ru; SPIN-код: 3435-8761, ORCID 0000-0003-4955-5210

KOCHKINA Elena Olegovna – Cand. Sci. Medicine), Assistant Lecturer, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 664049, Irkutsk, Yubileiny 100. Phone: +7 (3952) 46-53-26; e-mail: Elena.Kochkina@rambler.ru; SPIN- code: 3435-8761, ORCID 0000-0003-4955-5210

КОНОВАЛОВА Анна Андреевна – исследователь кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 664049, Иркутск, Юбилейный-100, тел. (3952) 465326; заведующий кардиологическим отделением с ПРИИТ ОГБУЗ КГВВ г. Иркутска, врач-кардиолог. Адрес: 664059, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 9а. Тел.: 8 (3952) 50-69-30; e-mail: anutkakovalova1995@gmail.com SPIN-код: 7707-7350 ORCID 0009-0005-3922-0195

*KONOVALOVA Anna Andreevna** – Attached Researcher, Department of Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia. Address: 664049, Irkutsk, Yubileiny 100. Phone: +7 (3952) 465326; Head of the Cardiology Department, Administrative and Intensive Care Unit, Clinical Hospital for War Veterans, cardiologist. 664059, Irkutsk, Yubileiny microdistrict, 9a. Phone: +7 (3952) 50-69-30; e-mail: anutkakovalova1995@gmail.com; SPIN-code:7707-7350 <https://orcid.org/0009-0005-3922-0195>

ВЕРЛАН Надежда Вадимовна – проф., д.м.н., проф. кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 664049, Иркутск, Юбилейный-100, тел. (3952) 465326; e-mail: nadverlan@mail.ru; SPIN-код: 3442-2287, ORCID 0000-0002-4603-0200

VERLAN Nadezhda Vadimovna – Dr. Sci. (Medicine), Professor, State Medical Academy of Continuing Education; 664049, Irkutsk, Jubileyny 100. Phone: +7(3952) 465326; e-mail: nadverlan@mail.ru; SPIN- code: 3442-2287, ORCID 0000-0002-4603-0200

БЕССОНОВА Любовь Орестовна – к.м.н., ассистент кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100. Тел.: 8 (3952) 46-53-26; начальник медицинской части ОГБУЗ КГВВ г. Иркутска, врач-клинический фармаколог. Адрес: 664059, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 9а. Тел.: 8 (3952) 50-69-30; e-mail: l-bess@mail.ru; SPIN-код: 7103-2356, ORCID 0000-0002-1806-098X

BESSONOVA Lyubov Orestovna – Cand. Sci (Medicine), Assistant Lecturer, Department of Gerontology, Geriatrics and Clinical Pharmacology of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia. Address: 664049, Irkutsk, Yubileiny 100. Phone: +7 (3952) 46-53-26; Head of the medical unit, State Medical Institution of Irkutsk, clinical pharmacologist. 664059, Irkutsk, Yubileiny 9a. Phone: +7 (3952) 50-69-30; e-mail: l-bess@mail.ru; SPIN- code: 7103-2356, ORCID 0000-0002-1806-098X

— МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ —

УДК 616-092.11

DOI 10.25587/2587-5590-2024-4-88-98

*Нохсорова М.А., Борисова Н.В., Аммосова А.М.***НАРУШЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)**

Аннотация. Представлены результаты аминокислотного состава мочи у детей с нарушениями соединительной (синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани- нДСТ), проживающих в Республике Саха (Якутия). Нарушения соединительной ткани связывают со сложными метаболическими изменениями, включая метаболизм аминокислот у детей. Однако имеющиеся в настоящее время данные противоречивы. Целью данного исследования явилось комплексная оценка нарушений соединительной ткани, а также сравнительный анализ уровня содержания аминокислот в моче у здоровых детей и у детей с нДСТ. Материалы и методы. В настоящее исследование были включены 524 детей, которые входили в контрольную группу и 1266 детей с синдромом недифференцированной ДСТ, включенные в экспериментальную группу. Оценка уровня аминокислот в моче у 105 детей проводили с помощью газовой хроматографии. Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS, версия 22. Результаты и обсуждения. Установлено, что показатели уровня аминокислот в моче у детей позволяет получить информацию об имеющемся дисбалансе, что свидетельствует, в том числе о пищевых и метаболических нарушениях, лежащих в основе большого числа заболеваний, в том числе нарушений, связанных с соединительной тканью. Делается вывод о том, что повышенное выделение различных аминокислот с мочой у детей с синдромом недифференцированной ДСТ может быть следствием нарушения синтеза белков в результате отсутствия (или недостатка) каких-либо аминокислот в рационе питания.

Ключевые слова: соединительная ткань, аминокислоты, моча, дети, недифференцированная форма синдрома дисплазии соединительной ткани, питание, нехватка витаминов, GC-MS.

*Nokhsorova M.A., Borisova N.V., Ammosova A.M.***CONNECTIVE TISSUE DISORDERS
AND METABOLIC CHANGES IN CHILDREN LIVING
IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)**

Abstract. The article presents the results of the amino acid composition of urine in children with connective tissue disorders (undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome – uCTD) living in the Republic of Sakha (Yakutia). Connective tissue disorders are associated with complex metabolic changes, including amino acid metabolism in children. However, currently available data are contradictory. The aim of this study was a comprehensive assessment of connective tissue disorders, as well as a comparative analysis of the amino acid levels in the urine of healthy children and children with uCTD. Materials and methods. The present study included 524 children who were part of the control group and 1266 children with undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome included in the experimental group. The level of amino acids in the urine of 105 children was assessed using gas chromatography. Statistical analysis was performed using the SPSS program, version 22. Results and discussion. It has been established that the levels of amino acids in the urine of children provide information on the existing imbalance, which indicates, among other things, nutritional and metabolic disorders underlying a large number of diseases, including disorders associated with connective tissue. It is concluded that increased excretion of various amino acids in the urine of children with undifferentiated CTD

syndrome may be a consequence of impaired protein synthesis due to the absence (or deficiency) of any amino acids in the diet.

Keywords: connective tissue, amino acids, urine, children, undifferentiated form of connective tissue dysplasia syndrome, nutrition, vitamin deficiency, GC-MS.

Введение. Республика Саха (Якутия) относится к регионам, где здоровье населения, в том числе детей, имеет крайне неблагоприятные показатели. Среда обитания человека здесь неразрывно связана с вечной мерзлотой и отличается своими географическими, климатическими и метеорологическими факторами [1]. Воздействие среды обитания и социальных факторов не может не вызывать значительного напряжения адаптивных механизмов организма человека, снижая его функциональную и иммунологическую реактивность [2]. Все это отражается и на темпах формирования подрастающего организма детей, и на его гармоничности. Так, уже было установлено, что более 50 % населения, проживающего в России, испытывают недостаток витамина D [3]. Это же состояние широко распространено и у детей, проживающих в Якутии, вследствие малой продолжительности светового дня и продолжительности холодного времени года, что делает практически невозможным длительное пребывание детей на свежем воздухе.

Проблемы дисплазии соединительной ткани (ДСТ) широко изучаются в настоящее время, уже доказано, что ее основу составляет наследственная коллагенопатия [4]. К нарушению соединительной ткани у детей в большинстве случаев приводит прогрессирование патологического состояния разных органов и систем. Однако, в последние годы проблема дисплазии соединительной ткани обретает все большую актуальность в связи с широкой распространенностью в практике врачей-педиатров и других специалистов, прогредиентным течением, влиянием на формирование соматической патологии, приводит к снижению качества жизни детей.

В педиатрической практике принято считать, что в развитии детей любое отклонение от нормы может сопровождаться прогрессированием патологического состояния со стороны различных органов и систем. Нарушение соединительной ткани у детей является одним из таких отклонений. Так, малые аномалии сердца (МАРС) являются одними из главных висцеральных фенотипических проявлений ДСТ [5, 6, 7, 8]. Особого внимания заслуживает сочетание различных симптомов. Сколиоз позвоночника, деформация грудной клетки, т.е. проявления со стороны скелета, поражают плотную соединительную ткань [9]. У детей с ДСТ отмечается значительная выраженность снижения минеральной плотности костной ткани. В патологический процесс при ДСТ обязательно вовлекается также желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Выявлена высокая частота эзофагитов, гастродуоденитов, заболеваний кишечника при дисплазии соединительной ткани [10]. Нефроптозы и дистопатии почек чаще всего проявляют изменения со стороны мочевыделительной системы у детей с ДСТ [11].

Метаболические нарушения соединительной ткани, особенно нарушенный синтез коллагена приобретают все большую актуальность в последние десятилетия [12,13]. О состоянии обмена коллагена на практике судят по уровню содержания аминокислот, таких как оксипролин и гидроксипролин в биологических жидкостях (сыворотка крови, моча, желудочный сок, синовиальная жидкость).

В процессе гидроксирования пролина и лизина в клетке образуются производные аминокислот – гидроксипролин и гидроксилизин, играющие важную роль в состоянии и функционировании основных внеклеточных белков соединительной ткани. При ДСТ динамическое равновесие аминокислот нарушается, и изменение содержания отдельных аминокислот является специфичным для данного патологического состояния.

В связи с этим, целью настоящей работы явилось определение содержания уровня свободных и связанных аминокислот в моче у детей с различными проявлениями нарушений соединительной ткани, проживающих в Якутии.

Материалы и методы

Таблица 1 – Дизайн исследования

Этапы исследований	Материалы и методы	Общий объем исследования
I этап. Осмотр и выявление нарушений СТ у детей	Определение фенотипических нарушений. Оценка гипермобильности суставов и антропометрические исследования.	524 детей без нДСТ; 1266 детей с нДСТ
II этап. Формирование групп исследования. Клинико-инструментальные, функциональные, исследования детей с нДСТ	ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ сердца, УЗИ брюшной полости и почек, рентген.	895 детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет.
	Спектрофотометрия и газовая хроматография с масс-спектрометрией. Биохимический анализ крови, сравнительный анализ свободного и связанного оксипролина в моче у детей, а также анализ аминокислотного профиля мочи для оценки метаболических нарушений	105 детей.

Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, установленными Хельсинкской декларацией (1969 г.) и ее более поздними поправками (2013 г.). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия, протокол № 7 от 12.05.2022). Перед включением в исследование было получено информированное согласие родителей (или законных представителей). Всего на первом этапе исследования было обследовано 1790 детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет. Исследование проводилось в муниципальных общеобразовательных бюджетных учреждениях города Якутска. Было проведено определение фенотипических нарушений у детей с нДСТ при различных степенях тяжести по общепринятым методам Т. Милковска-Димитровой и в модификации Аббакумовой Т.Н. (2006) и критериям Г. Бейтона для оценки гипермобильности суставов. Определение степени нДСТ проводилось у каждого пациента по сумме баллов, полученных при оценке фенотипа. При первой (легкой) степени дисплазии сумма баллов составляет 0-12, при второй (средней) – 13-23 балла, при третьей степени дисплазии соединительной ткани (выраженной) сумма баллов равна 24 и более. По результатам масштабного исследования были сформированы группы детей и подростков с нДСТ и без ДСТ для последующего углубленного обследования в соответствии с критериями отбора. Всем детям проводились антропометрические исследования с оценкой физического развития.

Состояние здоровья подростков оценивали по данным медицинской карты (форма 026). *Отбор проб у пациентов с нДСТ*

Для аминокислотного анализа отбиралась утренняя, средняя порция мочи исследованных пациентов. Для сбора мочи использовали стерильные вакуумные пробирки без наполнителя МиниМед объемом 9 мл (МиниМед, Россия). Полученные образцы мочи перед анализом пропускали через бумажный фильтр. Анализ аминокислот мочи: аланин (Ala), аспарагин (Asn), аспаргат (Asp), глутамат (Glu), глицин (Gly), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys), метионин (Meth), орнитин (Orn), фенилаланин (Phe), пролин (Pro), серин (Ser), треонин (Thr), триптофана (Trp), валина (Val), 2-аминомалоновая кислота, 5-оксипролин, гидроксипролин,

L-5-гидрокситриптофан, гидрокситриптофан, тирозин, норлейцин, цистеин (Cys), орнитин (Orn) определяли с помощью газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС) Agilent 7820/5975 (Agilent technologies, США) [15].

Статистическая обработка. В таблицах представлены средние данные из трех аналитических повторов и их стандартные отклонения (\pm SD). Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью пакета статистического анализа в среде Microsoft Office Excel 2017. Для сравнения групп использовали критерий Манна–Уитни. Достоверными считались различия при уровне ($p < 0.05$). Факторный и корреляционный анализ количественного материала с определением коэффициента Пирсона (r) проводили с помощью пакета программ SPSS, версия 22. Статистическую обработку профилей аминокислот (тепловая карта), а также методом главных компонент и кластерный иерхический анализ корреляционной связи была проведена с помощью ресурса MetaboAnalyst (www.metaboanalyst.ca) (по состоянию на 8 июля 2024 г.).

Результаты и обсуждения

В результате комплексного исследования фенотипических нарушений соединительной ткани у детей был выявлен высокий уровень распространённости нДСТ. Нарушения выражались фенотипическими признаками легкой и средней тяжести и сопровождалась нарушением функциональной деятельности различных органов и систем организма. Проведенный факторный анализ выявил, что среди 1266 обследованных детей с нДСТ наиболее выраженные фенотипические нарушения были в виде кифоза и сколиоза. Было установлена выраженная статистическая взаимосвязь между некоторыми фенотипическими нарушениями и повышенным содержанием отдельных аминокислот в моче.

Наиболее распространенными фенотипическими признаками обследованных групп детей с нДСТ являются костно-суставные проявления: плоскостопие (54.3 %), гипермобильность суставов (44.6 %) и сандалевидная щель (40.2 %). Выявлена закономерность: чем выраженнее степень нарушения СТ у детей (2-3 степень нДСТ), тем чаще выявляются сколиоз (на 10.9 % чаще, чем у детей с 1 степенью нДСТ) и астенический тип телосложения (на 25.5 % чаще, чем у детей с 1 степенью нДСТ) и зубочелюстные нарушения. Полученные результаты, хорошо согласуются с результатами, полученными Ушницким и др., отметивших, что частыми фенотипическими признаками ДСТ, проявляющимися в зубочелюстной системе, являются дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, аномалии положения зубов и прикрепления уздечек языка и губ, зубочелюстные аномалии [16].

В результате осмотра дети были разделены на группы: I – вошли практически здоровые дети (29.27 %) и II – дети с нарушениями СТ разной степени (70.72 %). Среди детей II группы выделены дети с нДСТ с легкой степенью выраженности – 50 % детей (1 степень), и дети со средней и тяжелой степенью выраженности нДСТ (2-3 степень) – 20.72 % (от суммы осмотренных всех детей $n=1790$). Нужно отметить, что внутри II группы легкая степень выраженности нДСТ (1 степень) была диагностирована у большинства детей (70.69 %), чем 2-3 степень выраженности нДСТ (29.30 %). Результаты показывают, что 1 степень выраженности нДСТ характерна для мальчиков (59 %), более выраженные нарушения СТ (2-3 степень нДСТ) были характерны для девочек (52 %). На основании проведенных исследований, был определен средний балл ДСТ, так у I группы детей средний балл ДСТ не превышал 7.3 баллов, а у детей из II группы с 1-ой степенью выраженности нДСТ средний балл ДСТ составил 20.6 ± 2.1 , со 2-3 степенью выраженности нДСТ этот показатель был самым высоким среди всех обследуемых групп и составил 28.6 ± 2.4 . При оценке роста и веса у детей, мы обнаружили, что у детей II группы отмечался более высокий рост, чем у I группы. Так, у II группы детей (2-3 степень выраженности нДСТ) средний рост составил 159.6 ± 10.9 , что практически на 10 см выше, чем у детей I группы. При оценке веса обследованных детей, тенденция противоположная, у I группы детей средний вес был достоверно выше, чем у детей из II группы.

В результате проведенного ЭКГ у обследованных групп детей выявлено, что синусовая аритмия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса и синдром ранней реполяризации желудочков являются доминирующими отклонениями в функционировании сердца у детей с нарушениями СТ.

В результате проведенных функциональных исследований детей с нарушениями СТ выявлен ряд характерных особенностей: у детей с легкой степенью нДСТ (1 степень) в патологический процесс в большинстве (78.8 %) случаев была вовлечена одна система (сердечно-сосудистая система). У большинства детей (67.8 %) с выраженным нарушением СТ (2-3 степень нДСТ) зарегистрированы хронические заболевания с вовлечением 3-х и более систем (сердечно-сосудистая, центрально-нервная, желудочно-кишечная и костно-суставная системы). Необходимо отметить, что использование большего количества признаков, связанных с особенностями строения и функционирования внутренних органов и систем, позволило более точно и полно провести диагностику нДСТ у обследованных детей, что потребовало больших временных затрат и охвата большой выборки детей.

Полученные данные свидетельствуют о том, что дети с недифференцированной ДСТ характеризуются существенно отличающимся аминокислотным спектром в моче по сравнению со здоровыми детьми из контрольной группы. В частности, среди аминокислот, содержащихся в свободной форме в моче у детей экспериментальной группы достоверно выше были содержания Ser, Thr и 5-оксипролина ($p < 0.05$). Гидроксипролин в моче у здоровых детей отсутствовал. В работе Рахматуллиной З.А. [10] установлено значительное повышение в сыворотке крови содержания оксипролина у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы на фоне синдрома нарушения СТ в период выраженных проявлений диспластикозависимой патологии внутренних органов. При этом суточная экскреция оксипролина с мочой повышалась, а уровень кератансульфатов в моче резко снижался независимо от того, в какой системе организма преобладали изменения [10]. По данным Т.И. Кадуриной [17], повышение количества оксипролина в суточной моче коррелирует с тяжестью дисплазии соединительной ткани и повышенным содержанием других аминокислот в крови – гидроксипролина, лизина, пролина. В нашем исследовании повышенная экскреция с мочой свободного оксипролина прямо коррелирует с повышенным содержанием серина и треонина в моче ($r = 0.72$; $p < 0.05$).

Другой, не менее важный, биологический маркер нарушения соединительной ткани является гидроксипролин, составляющий небольшую часть (12-14 %) аминокислотных остатков коллагена. При его определении следует учитывать, что он также входит в состав С1-субкомпонента комплемента, пропептида проколлагена (5 % от общего состава аминокислот), в меньшем количестве содержится в эластине и ацетилхолинэстеразе, что, в известной степени, может искажать получаемые результаты. Тем не менее, при обострении гастроуденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей наблюдается значительный рост уровня фракций гидроксипролина в моче, причем наибольший – при язвенной болезни [10]. В нашем исследовании анализ фракций данной аминокислоты показал наличие в моче свободного гидроксипролина в экспериментальной группе детей, также данная аминокислота обнаруживалась в белках мочи – 0.2 мкг/мл. Наличие в суточной моче гидроксипролина, свидетельствует о нарушении динамического равновесия между деструкцией и биосинтезом коллагена в сторону относительного превалирования процессов его деградации у пациентов с дисплазией соединительной ткани. В нашем исследовании, лидирующее место в структуре нарушений пищеварительного тракта у детей экспериментальной группы принадлежит изменениям со стороны желчного пузыря. В рамках проведенного исследования, было выявлено, что у большинства (84 %) детей экспериментальной группы обнаружена дискинезия желчевыводящих путей, у большинства детей данной группы присутствовала деформация желчного пузыря, уплотнение стенок желчного пузыря было у 9 детей, что составляет 23.7 %, у троих детей желчный пузырь S-образной формы.

Повышению уровня гидроксипролина у детей с ДСТ в настоящем исследовании, соответствуют и вполне согласуются с более ранним данным Vargason et al. (2018) [18]. Кроме того, другое исследование также выявило повышенный уровень гидроксипролина в моче у детей с ДСТ по сравнению с обычно развивающейся контрольной группой [19]. Учитывая связь между уровнем гидроксипролина и повреждением коллагена, можно предположить нарушение метаболизма коллагена у экспериментальной группы детей с ДСТ.

ГХ-МС анализ аминокислотного состава в белках мочи выявил присутствие 23 индивидуальных компонентов у детей из контрольной группы и 24 компонентов – экспериментальной. Абсолютное содержание связанных аминокислот было в 2.7 раза выше у детей экспериментальной группы по сравнению с контрольной ($p < 0.05$). Наиболее высокими показателями были Ser, Asp, Gly и Leu, содержание которых в моче превышало 3 мкг/мл ($p < 0.05$). Сравнительный анализ показал, что у детей экспериментальной группы содержание в моче связанного Asp было выше в 3.3 раза ($p < 0.05$), Ser – в 3 раза ($p < 0.05$).

У детей с недифференцированной ДСТ в утренней порции мочи показатели экскреции анализируемых аминокислот были достоверно выше ($p < 0.05$), чем в группе сравнения, что еще раз подчеркивает о перенасыщении мочи различными субстанциями и, как следствие, наличие данной патологии.

Нами также был проведен анализ пищевого рациона исследуемых групп. Большинство (80 %) детей экспериментальной группы часто употребляли в пищу простые углеводы, тогда как дети контрольной группы часто принимали молочные продукты. Аминокислотный анализ мочи показал, что дети, у которых в рационе питания были молочные продукты, экскреция с мочой ряда аминокислот (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, Ala, Gly, Val, Leu, Ser, Thr) была относительно ниже таковой у детей, не принимавших эти продукты. Возможно это связано с тем, что входящие в состав молочных продуктов различные микроэлементы и витамины улучшают процесс усвоения указанных аминокислот организмом.

Валин является аминокислотой, которая отвечает за энергию в клетках мышц, он влияет на уровень серотонина в организме. Недостаток валина в организме ведет к расстройству координации движений, гиперестезии [20].

Некоторые исследования подтверждают, что при недостатке изолейцина в организме ребенка теряется мышечная масса, нарушаются функции почек и щитовидной железы. С помощью инструментального исследования органов мочевыделительной системы у 26 % детей экспериментальной группы было выявлено уплотнение стенок чашечно-лоханочной системы и у троих детей поставлен диагноз дисметаболическая нефропатия, в тоже время содержание изолейцина в моче в 4.3 раза превышало аналогичные показатели в контрольной группе детей ($p < 0.05$).

Глицин, наряду с участием во многих метаболических процессах, играет заметную роль при образовании СТ, и его дефицит может быть причиной нарушения структуры СТ. Известно, что он положительно влияет на деятельность нервной системы. При недостатке глицина появляется раздражительность, необоснованная тревога, повышенная возбудимость. Содержание данной аминокислоты в составе связанных аминокислот в белках мочи превышала в 3.6 раза у детей экспериментальной группы по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$). В составе свободных аминокислот в моче данное соединение (Gly) достоверно не различалось между двумя исследуемыми группами.

В работе Москалюк с соавт. при исследовании метаболизма аминокислот в крови и моче у 81 детей с ДСТ было выявлено, что у 73 детей (90.1 ± 3.3 %) изменения содержания пролина, который также, как и гидроксипролин входит в состав коллагена и эластина [21]. В нашем исследовании, содержание пролина достоверно было выше у экспериментальной группы детей с ДСТ по сравнению с контрольной группой, что отражает нарушение их метаболизма в структурных компонентах соединительной ткани, что приводило к нарушению ее строения и функций.

Анализ аминокислот в моче позволяет оценить их качественный и количественный состав, получить информацию об имеющемся дисбалансе, что может свидетельствовать о пищевых и метаболических нарушениях, лежащих в основе большого числа заболеваний, в том числе нарушений связанных с СТ. Следует отметить, что в моче снижение количества той или иной аминокислоты происходит раньше, чем в плазме крови. Учитывая эти обстоятельства и доступность исходного биоматериала, определение аминокислот в моче может быть рекомендовано для оценки ранних изменений в организме и для уточнения диагноза нДСТ у детей.

Полученный набор данных был обработан методом анализа главных компонент (РСА). Выявлено, что полученные данные по степени нарушений нДСТ кластеризовались таким образом, что контрольная группа детей и дети с легкой степенью нДСТ (1-ой степенью) сгруппировались вместе и отдельно кластеризовались дети со средней и тяжелой степенью нДСТ (2-3 степень нДСТ). Необходимо отметить, что при исследовании свободных аминокислот в моче и связанных аминокислот в белках мочи сгруппировались в разные области графика щитов, это свидетельствует о существенных различиях в профиле аминокислот в зависимости от степени нарушений СТ между исследованными группами детей. В целом, метод главных компонент показал, что чем выше степень нарушения СТ у детей, тем они будут на графике щитов дальше группироваться от контрольной группы и ближе со средней степенью нДСТ, что указывает на существенные отличия в этих группах.

Проведенный корреляционный анализ по Пирсону выявил наличие взаимосвязи между средней и тяжелой степенью нДСТ (2-3 степень) с нарушениями та-кими как кифоз ($r=0.73$), сколиоз ($r=0.79$), с заболеваниями ССС ($r=0.72$), 5-оксипролин ($r=0.63$), гидроксипролин ($r=0.81$), гипермобильность суставов ($r=0.56$), открытое овальное окно ($r=0.61$), килевидная грудная клетка ($r=0.59$). Мы полагаем, что все это свидетельствует о системной характере поражений различных органов и систем при врожденной коллагенопатии.

Заключение.

Изучение повышенного выделения различных аминокислот с мочой у детей с синдромом недифференцированная ДСТ может внести вклад в понимание механизмов нарушения синтеза белков в результате отсутствия (или недостатка) каких-либо аминокислот в рационе питания. С помощью физико-химического метода исследования (хромато-масс-спектрометрия) были выявлены значительные изменения в обмене веществ у детей якутской этнической группы. Показано, что изменения лабораторных показателей нередко выявляются на доклинических стадиях развития ДСТ и могут служить маркерами для ранней диагностики патологических состояний детей.

Литература

1. Timofeev L. F. Morbidity in the Central Economic Zone of the Sakha Republic (Yakutia). / L. F. Timofeev, P. G. Petrova, N. V. Borisova, L. K. Turkebaeva, A. L. Timofeev // Yakut medical journal. 2019; (65):58-60. [Timofeev L. F. Morbidity in the Central Economic Zone of the Sakha Republic (Yakutia). / L. F. Timofeev, P. G. Petrova, N. V. Borisova, L. K. Turkebaeva, A. L. Timofeev // Yakut medical journal. 2019; (65):58-60. (In Russ)]
2. Гудков А. Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера: Обзор литературы / А. Б. Гудков, О. Н. Попова, Н. Б. Лукманова // Экология человека. 2012; (1):12-17 [Gudkov A. B. Ekologo-fiziologicheskaya harakteristika klimaticheskikh faktorov Severa: Obzor literatury / A. B. Gudkov, O. N. Popova, N. B. Lukmanova // Ekologiya cheloveka. 2012; (1):12-17. (In Russ)].
3. Kozlov A. Vitamin D status of northern indigenous people of Russia leading traditional and «modernized» way of life / A. Kozlov, Y. Khabarova, G. Vershubsky, Y. Ateeva, V. Ryzhaenkov // International journal of circumpolar health. 2014;(73): 26038. <https://doi.org/10.3402/ijch.v73.26038> [Kozlov A. Vitamin D status of northern indigenous people of Russia leading traditional and “modernized” way of life / A. Kozlov, Y. Khabarova, G. Vershubsky, Y. Ateeva, V. Ryzhaenkov // International journal of circumpolar health. 2014;(73): 26038. <https://doi.org/10.3402/ijch.v73.26038> (In Russ)]

4. Земцовский Э. В. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев, С. В. Реева, Е. Б. Лунёва, Н. Н. Парфенова, А. С. Рудой, Е. Л. Беляева, М. Ю. Лобанов // Трансляционная медицина. 2015;(2):73-82. [Zemcovskij E. V. Diagnostika nasledstvennyh narushenij soedinitel'noj tkani / E. V. Zemcovskij, E. G. Malev, S. V. Reeva, E. B. Lunyova, N. N. Parfenova, A. S. Rudoj, E. L. Belyaeva, M. YU. Lobanov // Translyacionnaya medicina. 2015;(2):73-82. (In Russ)]
5. Lazznerini P. E. Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: an overview / P. E. Lazznerini, P. L. Capecchi, F. Guideri, M. Acampa, M. Galeazzi, F. Laghi Pasini // Autoimmunity reviews. 2006;(5):306-313. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.11.002> [Lazznerini P. E. Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: an overview / P. E. Lazznerini, P. L. Capecchi, F. Guideri, M. Acampa, M. Galeazzi, F. Laghi Pasini // Autoimmunity reviews. 2006;(5):306-313. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.11.002>]
6. Janiec I. Quality of life of children with mitral valve prolapse / I. Janiec, B. Werner, J. Sieminska, U. Ravens-Sieberer // Quality of life research. 2011;(20):537-541. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9780-8> [Janiec I. Quality of life of children with mitral valve prolapse / I. Janiec, B. Werner, J. Sieminska, U. Ravens-Sieberer // Quality of life research. 2011;(20):537-541. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9780-8>]
7. Liu K. Connective tissue disease as a challenge in heart failure: Three case reports / K. Liu, X. Li, D. Li // Medicine. 2024;(103):e36885. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036885> [Liu K. Connective tissue disease as a challenge in heart failure: Three case reports / K. Liu, X. Li, D. Li // Medicine. 2024;(103):e36885. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036885>]
8. Plastiras S. C. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Autoimmune Rheumatic Disorders / S. C. Plastiras, H. M. Moutsopoulos // Arrhythmia & electrophysiology review. 2021;(10):17-25. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.43> [Plastiras S. C. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Autoimmune Rheumatic Disorders / S. C. Plastiras, H. M. Moutsopoulos // Arrhythmia & electrophysiology review. 2021;(10):17-25. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.43>]
9. Nikolenko V. N. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent postexercise musculoskeletal disorders / V. N. Nikolenko, M. V. Oganessian, A. D. Vovkogon, Yu Cao, A. A. Churganova, M. A. Zolo-tareva, E. E. Achkasov, M.V. Sankova, N. A. Rizaeva, M. Y. Sinelnikov // BMC Musculoskeletal Disord. 2020;(21):660. DOI: 10.1186/s12891-020-03698-0 [Nikolenko V. N. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent postexercise musculoskeletal disorders / V. N. Nikolenko, M. V. Oganessian, A. D. Vovkogon, Yu Cao, A. A. Churganova, M. A. Zolo-tareva, E. E. Achkasov, M.V. Sankova, N. A. Rizaeva, M. Y. Sinelnikov // BMC Musculoskeletal Disord. 2020;(21):660. DOI: 10.1186/s12891-020-03698-0 (In Russ)]
10. Рахматуллина З.А. Соединительнотканые дисплазии у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы. автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009:24. [Rahmatullina Z.A. Soedinitel'notkannye displazii u detej s hronicheskimi zabolevanijami zheludochno-kishechnogo trakta i organov mochevoj sistemy. avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M. 2009:24. (In Russ)]
11. Dousa K. M. Renal infarction in vascular Ehlers-Danlos syndrome masquerading as pyelonephritis / K.M. Dousa, K. Khan, B. Alencherry, L. Deng, R. A. Salata // Clin Case Rep.2018;(6):1478-1480. DOI: 10.1002/ccr3.1639. [Dousa K. M. Renal infarction in vascular Ehlers-Danlos syndrome masquerading as pyelonephritis / K.M. Dousa, K. Khan, B. Alencherry, L. Deng, R. A. Salata // Clin Case Rep.2018;(6):1478-1480. DOI: 10.1002/ccr3.1639.]
12. Boyarchuk O. Features of heritable disorders of connective tissue in children with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease / O. Boyarchuk // Reumatologia. 2020;(58):21-25. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.93509> [Boyarchuk O. Features of heritable disorders of connective tissue in children with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease / O. Boyarchuk // Reumatologia. 2020;(58):21-25. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.93509>]
13. Lisevick A. Nutrition and connective tissue disease / A. Lisevick, J. Hooper, N. Shahriari, J. Lu // Clinics in dermatology. 2022;(40):166-172. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.10.010> [Lisevick A. Nutrition and connective tissue disease / A. Lisevick, J. Hooper, N. Shahriari, J. Lu // Clinics in dermatology. 2022;(40):166-172. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.10.010>]

14. Нохсорова М.А. Проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия), по результатам лабораторно-инструментальных исследований / М.А. Нохсорова, Н.В. Борисова, А.М. Аммосова // Современные проблемы науки и образования. 2021;(3):154. DOI 10.17513/spno.30896. – EDN ZDPMBK [Nohsorova M.A. Proyavleniya nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u detej, prozhivayushchih v Respublike Saha (Yakutiya), po rezul'tatam laboratorno-instrumental'nyh issledovanij / M.A. Nohsorova, N.V. Borisova, A.M. Ammosova // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2021;(3):154. DOI 10.17513/spno.30896. – EDN ZDPMBK (In Russ)]

15. Leeuwenburgh C. Oxidized amino acids in the urine of aging rats: potential markers for assessing oxidative stress in vivo // C. Leeuwenburgh, P.A. Hansen, J.O. Holloszy, J.W. Heinecke // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 1999;(276):128-135. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.276.1.R128> [Leeuwenburgh C. Oxidized amino acids in the urine of aging rats: potential markers for assessing oxidative stress in vivo // C. Leeuwenburgh, P.A. Hansen, J.O. Holloszy, J.W. Heinecke // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 1999;(276):128-135. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.276.1.R128>]

16. Ушницкий И. Д. Стоматологический статус детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в Республике Саха (Якутия) / И. Д. Ушницкий, Е. Ю. Никифорова, А. М. Аммосова, А. С. Черемкина, Е. Ю. Агафонова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. 2015;(12):124-128. [Ushnickij I. D. Stomatologicheskij status detej s displaziej soeditel'noj tkani, prozhivayushchih v Respublike Saha (Yakutiya) / I. D. Ushnickij, E. YU. Nikiforova, A. M. Ammosova, A. S. Chheremkina, E. YU. Agafonova // Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M. K. Ammosova. 2015;(12):124-128. (In Russ)]

17. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. С. Петербург: Элби. 2009:704 с. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Displaziya soedinitel'noj tkani: Rukovodstvo dlya vrachej. S. Peterburg: Elbi. 2009:704 s. (In Russ)]

18. Vargason T. Investigating plasma amino acids for differentiating individuals with autism spectrum disorder and typically developing peers // T. Vargason, U. Kruger, D.L. McGuinness, J.B. Adams, E. Geis, E. Gehn, J. Hahn // Research in Autism Spectrum Disorders. 2018;(50): 60-72. [Vargason T. Investigating plasma amino acids for differentiating individuals with autism spectrum disorder and typically developing peers // T. Vargason, U. Kruger, D.L. McGuinness, J.B. Adams, E. Geis, E. Gehn, J. Hahn // Research in Autism Spectrum Disorders. 2018;(50): 60-72.]

19. Liu A. Altered urinary amino acids in children with autism spectrum disorders / A. Liu, W. Zhou, L. Qu, F. He, H. Wang, Y. Wang, M. Wang. // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2019;(13):7. doi: 10.3389/fncel.2019.00007. [Liu A. Altered urinary amino acids in children with autism spectrum disorders / A. Liu, W. Zhou, L. Qu, F. He, H. Wang, Y. Wang, M. Wang. // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2019;(13):7. doi: 10.3389/fncel.2019.00007.]

20. Мазанова Н.Н. Оценка состояния аминокислотного спектра мочи у детей и подростков под влиянием молочного продукта «Формула Роста Стандарт» / Н.Н. Мазанова, Ю.Ж. Горелова, М.И. Баканов, Е.М. Васильева, Т.А. Летучая // Российский медицинский журнал. 2018;(24):242-248. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-242-248> [Mazanova N.N. Ocenka sostoyaniya aminokislotnogo spektra mochi u detej i podrostkov pod vliyaniem molochnogo produkta «Formula Rosta Standart» / N.N. Mazanova, YU.ZH. Gorelova, M.I. Bakanov, E.M. Vasil'eva, T.A. Letuchaya // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2018;(24):242-248. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-242-248> (In Russ)]

21. Москалюк О.Н. Особенности метаболизма аминокислот у детей с дисплазией соединительной ткани / О.Н. Москалюк, Л.Ф. Чалая, А.В. Налетов // Медико-социальные проблемы семьи. 2020;(4):27-30. – EDN RAKNLH. [Moskalyuk O.N. Osobennosti metabolizma aminokislot u detej s displaziej soedinitel'noj tkani / O.N. Moskalyuk, L.F. Chhalaya, A.V. Naletov // Mediko-social'nye problemy sem'i. 2020;(4):27-30. – EDN RAKNLH. (In Russ)]

References

1. Timofeev L. F., Petrova P.G., Borisova N.V. et al. Morbidity in the Central Economic Zone of the Sakha Republic (Yakutia). *Yakut medical journal*, 2019; 65:58–60.
2. Gudkov A. B., Popova O.N., Lukmanova N.B. Ecological and physiological characteristics of climatic factors of the North: Literature review. *Human ecology*, 2012; 1:12–17. (In Russian)
3. Kozlov A., Khabarova Y., Vershubsky G. et al. Vita-min D status of northern indigenous people of Russia leading traditional and “mod-ernized” way of life. *International journal of circumpolar health*, 2014; 73:26038. <https://doi.org/10.3402/ijch.v73.26038>.
4. Zemtsovsky E.V., Malev E.G., Reeva S.V. et al, Diagnostics of hereditary connective tissue disorders. *Translational medicine*, 2015; 2:73–82. (In Russian)
5. Lazzarini P.E., Capocchi P.L., Guideri F. et al. Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: an overview. *Autoimmunity reviews*, 2006; 5:306–313. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.11.002>
6. Janiec I., Werner B., Siemi J. et al. Quality of life of children with mitral valve prolapse. *Quality of life research*, 2011; 20; 537–541. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9780-8>.
7. Liu K. Connective tissue disease as a challenge in heart failure: Three case reports. *Medicine*, 2024; 103: e36885. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000036885>.
8. Plastiras S.C., Moutsopoulos H.M. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Autoimmune Rheumatic Disorders. *Arrhythmia & electrophysiology review*, 2021; 10:17–25. <https://doi.org/10.15420/aer.2020.43>.
9. Nikolenko V.N., Oganesyam M.V., Vovkogon A.D. et al. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent postexercise musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020; 21: 660. DOI: 10.1186/s12891-020-03698-0.
10. Rakhmatullina Z.A. Connective tissue dysplasia in children with chronic diseases of the gastrointestinal tract and urinary system. author’s abstract. diss. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2009. 24 p. (In Russian)
11. Dousa K.M., Khan K., Alencherry B. et al. Renal infarction in vascular Ehlers-Danlos syndrome masquerading as pyelonephritis. *Clin Case Rep*, 2018; 6: 1478–1480. DOI: 10.1002/ccr3.1639.
12. Boyarchuk O. Features of heritable disorders of connective tissue in children with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Reumatologia*. 2020; 58:21–25. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.93509>
13. Lisevick A., Hooper J., Shahriari N. et al. Nutrition and connective tissue disease. *Clinics in dermatology*, 2022; 40:166–172. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.10.010>
14. Nokhsorova M.A., Borisova N.V., Ammosova A.M. Manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in children living in the Republic of Sakha (Yakutia), according to the results of laboratory and instrumental studies. *Modern problems of science and education*, 2021; 3: 154. DOI 10.17513/spno.30896. (In Russian)
15. Leeuwenburgh C., Hansen P.A., Holloszy J.O. et al. Oxidized amino acids in the urine of aging rats: potential markers for assessing oxidative stress in vivo. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1999; 276(1): 128–135. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.276.1.R128>.
16. Ushnitsky I. D., Nikiforova E.Yu., Ammosova A.M. et al. Dental status of children with connective tissue dysplasia living in the Republic of Sakha (Yakutia). *Vestnik of the North-Eastern Federal University*, 2015; 12(2): 124–128. (In Russian)
17. Kadurina T. I., Gorbunova V. N. Connective tissue dysplasia: A guide for doctors. St. Petersburg: Elbi, 2009: 704. (In Russian)
18. Vargason T., Kruger U., McGuinness D.L. et al. Investigating plasma amino acids for differentiating individuals with autism spectrum disorder and typically developing peers. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2018; 50: 60–72.
19. Liu A., Zhou W., Qu L. et al. Altered urinary amino acids in children with autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2019; 3(7). doi: 10.3389/fncel.2019.00007.
20. Mazanova, N.N., Gorelova Yu.Zh., Bakanov M.I. et al. Assessment of the state of the amino acid spectrum of urine in children and adolescents under the influence of the dairy product “Formula Growth Standard”. *Russian*

Medical Journal, 2018; 24(5): 242–248. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-242-248> (In Russian)

21. Moskalyuk O.N., Chalay L.F., Naletov A.V. Features of amino acid metabolism in children with connective tissue dysplasia. Medico-social problems of the family, 2020; 4:27–30. (In Russian)

Сведения об авторах

НОХСОРОВА Мария Артемовна – mnokhsorova@mail.ru, Россия, г. Якутск, ул. Ойунского 27, тел: +7-924-663-09-55, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии медицинского института СВФУ

БОРИСОВА Наталья Владимировна – borinat@yandex.ru, Россия, г. Якутск, ул. Ойунского 27, тел: +7-924-166-96-83, д.м.н., заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии медицинского института СВФУ

АММОСОВА Аэлита Михайловна – aelmma@yandex.ru, Россия, г. Якутск, ул. Ойунского 27, тел: +7-914-103-99-44, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней медицинского института СВФУ

Author information

NOKHSOROVA Maria Artemovna – mnokhsorova@mail.ru, Russia, Yakutsk, st. Oyunskogo 27, tel: +7-924-663-09-55, Assistant Lecturer, Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University

BORISOVA Natalia Vladimirovna – borinat@yandex.ru, Russia, Yakutsk, st. Oyunskogo 27, tel: +7-924-166-96-83, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University
AMMOSOVA Aelita Mikhailovna, aelmma@yandex.ru, Russia, Yakutsk, st. Oyunskogo 27, tel.: +7-914-103-99-44, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University

**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 40x50 мм и не более 120x170 мм. К ним прилагается список подрисуночных 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

№ 4(37) 2024

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

Подписано в печать 25.12.2024. Формат 70x108/16.
Дата выхода в свет 25.12.2024.