



Медицинский вестник Юга России
Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY

РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

Научный журнал Медицинский вестник Юга России

Учредитель и издатель — ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Издается с 2010 г. Издание выходит ежеквартально

Т. 14 № 1 2023
(январь — март)

Главный редактор

Д.м.н., проф. Шлык С. В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н. И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Набока Ю. Л. (Ростов-на-Дону, Россия)

Члены редакционной коллегии:

Д.м.н., проф. Аль-Шукри С.Х. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н., доц. Андреева И.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., Беловолова Р.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Бельцевич Д.Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Винников Д.В. (Алматы, Казахстан)

Д.м.н., проф. Горбянский Ю.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Гринева Е.Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.б.н., доц. Дженкова Е.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Дробот Н.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Зотов П.Б. (Тюмень, Россия)

Д.м.н., доц. Карташев В.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Кира Е.Ф. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Коган М.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.б.н., проф. Кузьмина Л.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Латышева Т.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Лебеденко А.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Матвеев В.Б. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Миндлина А.Я. (Москва, Россия)

К.м.н. Носков А.К. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., доц. Пампура А.Н. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Петунина Н.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Прокопенко Л.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Пшеничная Н.Ю. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Румянцев С.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., Сиволап Ю.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Сизякина Л.П. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., доц. Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Терещенко С.Н. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Трошина Е.А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов Н.В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.Л. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Караулов А.В. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Крупицкий Е.М. (Санкт-Петербург, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Мартынов А.И. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фадеев В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Фельдблюм И.В. (Пермь, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Metreveli D. (Tbilisi, Georgia).

MD, Prof. Ieva Ruža (Riga, Latvia)

Технический редактор

Соколова А. В.

Ответственный секретарь

Богданова Д. П.

Адрес редакции и издателя:

344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Тел. +79286116608

Цена свободная.

Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса России».

Отпечатано: ИП Ютишев А. С.

344004, Ростов-на-Дону, Рабочая пл., 25,

тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет: 31.03.2023 Заказ №

Тираж 100.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77 — 76526 от 2 августа 2019 г.

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2022

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал рекомендован ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.14 — Акушерство и гинекология, 3.1.17 Психиатрия и наркология, 3.1.18 — Внутренние болезни, 3.1.19 — Эндокринология, 3.1.20 — Кардиология, 3.1.21 — Педиатрия; 3.1.22 — Инфекционные болезни; 3.2.2 — Эпидемиология; 3.2.4 — Медицина труда, 3.2.7 Аллергология и иммунология. Все статьи публикуются бесплатно.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Scientific journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder, Publisher — Rostov State Medical University

The journal has been published since 2010. Publication Frequency: Quarterly

Vol. 14 № 1 2023
(January – March)

Editor-in-chief

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Medicine), Professor — Rector of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Deputy Chief Editor:

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia
Yulia L. Naboka, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Editorial Office:

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Al-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Andreeva I.I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beltsevich D.G. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Vinnikov D.V. (Almaty, KZ)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Grineva E.N. (St. Petersburg, Russia)
Dr. Sci. (Bio.), Associated Prof. Dzhenskova E.A. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Zotov P.B. (Tumen, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Kartashev V.V. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kogan M.I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Biol.), Professor, Kuzmina L.P. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Latysheva T.V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Lebedenko A.A. (Rostov-on-Don, Russia)
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Matveev V.B. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Mindlina A.Y. (Moscow, Russia)
Cand. Sci. (Medicine) Noskov A.K. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Pampura A.N. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Prokopenko L.V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Pshenichnaya N. Yu. (Moscow, Russia)
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Remyantsev S.A. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rymashevskiy A.N. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Sivolap Yu.P. (Moscow, Russia)

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Sizyakina L.P. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Associated Prof. Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Tereshenko S.N. (Moscow, Russia)
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Troshina E.A. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shatokhin Y.V. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov N.V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

Consulting Editors:

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ametov A.S. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Boytsov S.A. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Prof. Briko N.I. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Karaulov A.V. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Kit O.I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Krupitsky E.M. (St. Petersburg, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Loran O.B. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Martynov A.I. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Remyantsev A.G. (Moscow, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Fadeev V.V. (Moscow, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Feldblum I.V. (Perm, Russia)
MD, Prof. Metreveli D. (Tbilisi, Georgia).
MD, Prof. Ieva Ruža (Riga, Latvia)

Technical editor

Anastasia V. Sokolova

Executive Secretary

Dina P. Bogdanova

Postal address:

29, Nakhichevsky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Tel. + 79286116608

Registration certificate ПИ № ФС 77 — 76526 from 2 august 2019. Issued by the Federal Supervision Agency for Information Technologies and Communication (Roscomnadzor)

The journal is included in the list of periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation (VAK RF) for the publication of the main scientific results of thesis for the degree of Candidate and Doctor of Sciences

СОДЕРЖАНИЕ

Акушерство и гинекология

- ▶ Киселева Е.А., Махмудходжаев А.Ш., Михеенко Г.А.
ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОК С КРАУРОЗОМ ВУЛЬВЫ 5

Психиатрия и наркология

- ▶ Дарьин Е.В., Зайцева О.Г.
ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА НЕСУИЦИДАЛЬНОГО САМОПОВРЕЖДАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ,
ПОВЕСТВОВАТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР 13

Внутренние болезни

- ▶ Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Григорьева О.А.
БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ СИНДРОМА БОЛИ В ЭПИГАСТРИИ: ЗНАЧЕНИЕ МОТИЛИНА
В РЕАЛИЗАЦИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА 24
- ▶ Волкова Н.И., Волков А.В..
К НЕКОТОРЫМ ВОПРОСАМ МЕДИЦИНСКОЙ СЕМИОТИКИ 31

Эндокринология

- ▶ Шайдуллина М.Р., Акрамов Н.Р., Валеева Ф.В., Алиметова З.Р., Колбасина Е.В.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА ПРИ КАРИОТИПЕ 47 ХУУ 38

Педиатрия

- ▶ Балакчина А.И., Каладзе Н.Н.
ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ЗДОРОВЫХ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ
ПО ЦЕНТИЛЬНЫМ СТАНДАРТАМ INTERGROWTH-21st 43
- ▶ Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Янченко В.В., Аляхнович Н.С., Рудякова В.С.
СПЕКТР ПЫЛЦЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ,
ПРОЖИВАЮЩИМИ НА ТЕРРИТОРИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ. 50
- ▶ Бережанская С.Б., Афонин А.А., Вострых Н.Н., Лазарева К.И., Логинова И.Г., Кравченко Л.В., Медоян А.В., Монат Л.И.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ ФОРМЫ НАСЛЕДСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ
ИЗ ГРУППЫ ПЕРОКСИСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ (ДЕФИЦИТ Д- БИФУНКЦИОНАЛЬНОГО БЕЛКА)
В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ. (КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10 E88.8) 56

Эпидемиология

- ▶ Гудуева Е.Н., Чемисова О.С.
ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ ACINETOBACTER BAUMANNII 66
- ▶ Березняк Е.А., Тришина А.В., Аронова Н.В., Пичурина Н.Л., Егиазарян Л.А., Анисимова А.С., Симонова И.Р.,
Павлович Н.В., Ковалев Е.В., Леоненко Н.В., Новикова А.И., Носков А.К.
ОЦЕНКА СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАЛИЧИЯ АНТИТЕЛ К ВОЗБУДИТЕЛЯМ ПРИРОДНО-
ОЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ У НАСЕЛЕНИЯ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2021 Г. 75
- ▶ Ковалёв Е.В., Твердохлебова Т.И., Симованьян Э.Н.
МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
НА ЮГЕ РОССИИ 83
- ▶ Никитин Д.Н., Удовиченко С.К., Путинцева Е.В., Бородай Н.В., Топорков А.В.
ОПТИМИЗАЦИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ МОНИТОРИНГА ЗА ВОЗБУДИТЕЛЕМ ЛИХОРАДКИ
ЗАПАДНОГО НИЛА (НА ПРИМЕРЕ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ) 93

Медицина труда

- ▶ Горблянский Ю.Ю., Рамазанова Э.Р., Конторович Е.П., Понамарева О.П.
ЗАДАЧИ МЕДИЦИНЫ ТРУДА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ (COVID-19) 101
- ▶ Стрижаков Л.А., Бабанов С.А., Винников Д.В., Острякова Н.А., Агаркова А.С.
ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В
УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 112

Аллергология и иммунология

- ▶ Луценко А.В., Сароянц Л.В.
РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ (NGF) В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЕПРЫ 119
- ▶ Шлык И.Ф., Сизякина Л.П., Евсегнеева И.В., Шлык С.В., Беседина Д.Ю., Макачук И.В.
АДАПТИВНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ
ДО И ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ 125

CONTENTS

Obstetrics and gynecology

- ▶ Kiseleva E.A., Makhmutkhodzhaev A.Sh., Mikheenko G.A.
EFFECT OF COMBINED ANTIOXIDANT AND PHOTODYNAMIC THERAPY ON THE EMOTIONAL STATE
OF PATIENTS WITH VULVAR CRAUROSIS. 5

Psychiatry and narcology

- ▶ Darin E.V., Zaitseva O.G.
ETIOLOGY AND RISK FACTORS FOR NON-SUICIDAL SELF-INJURIOUS BEHAVIOR,
A REVIEW OF THE LITERATURE 13

Internal diseases

- ▶ Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Grigoreva O.A.
BALNEOTHERAPY OF EPIGASTRIC PAIN SYNDROME: THE MEANING OF MOTILIN
IN THE IMPLEMENTATION OF THE THERAPEUTIC EFFECT 24
- ▶ Volkova N. I., Volkov A. V.
ON SOME ISSUES OF MEDICAL SEMIOTICS 31

Endocrinology

- ▶ Shaydullina M.R., Akramov N.R., Valeeva F.V., Alimetova Z.R., Kolbasina E.V.
CLINICAL CASE OF DISORDER OF SEX DEVELOPMENT WITH KARYOTYPE 47XYY 38

Pediatrics

- ▶ Balakchina A.I., Kaladze N.N.
ASSESSMENT OF PHYSICAL DEVELOPMENT HEALTHY FULL-TERM NEWBORNS OF THE REPUBLIC
OF CRIMEA CENTILE STANDARDS INTERGROWTH-21st 43
- ▶ Lebedenko A.A., Semernik O.E., Yanchenko V.V., Alyakhnovich N.S., Rudyakova V.S.
THE SPECTRUM OF POLLEN SENSITIZATION IN CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES LIVING
IN THE ROSTOV REGION 50
- ▶ Berezhanskaya S.B., Afonin A.A., Vostrikh N.N., Lazareva K.I., Loginova I.G., Kravchenko L.V., Medoyan A.V., Monat L.I.
A CLINICAL CASE OF A FAMILIAL FORM OF HEREDITARY METABOLIC DISEASE FROM THE GROUP
OF PEROXISOMAL DISEASES (D-BIFUNCTIONAL PROTEIN DEFICIENCY) IN THE NEONATAL PERIOD 56

Epidemiology

- ▶ Gudueva E.N., Chemisova O.S.
PATHOGENICITY FACTORS OF ACINETOBACTER BAUMANNII 66
- ▶ Berezhnyak E.A., Trishina A.V., Aronova N.V., Pichurina N.L., Egiazaryan L.A., Anisimova A.S., Simonova I.R., Pavlovich N.V.,
Kovalev E.V., Leonenko N.V., Novikova A.I., Noskov A.K.
EVALUATION OF SEROLOGICAL INDICATORS OF THE PRESENCE OF ANTIBODIES TO PATHOGENS
OF NATURAL FOCAL INFECTIONS IN THE POPULATION OF THE ROSTOV REGION IN 2021 75
- ▶ Kovalev E.V., Tverdokhlebova T.I., Simovanyan E.N.
MOLECULAR EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF ENTEROVIRUS INFECTION
IN THE SOUTH OF RUSSIA 83
- ▶ Nikitin D.N., Udovichenko S.K., Putintseva E.V., Borodai N.V., Toporkov A.V.
OPTIMIZATION OF SCIENTIFICO-PRACTICAL ASPECTS OF WEST NILE FEVER CAUSATIVE AGENT'S
MONITORING (BY THE EXAMPLE OF THE VOLGOGRAD REGION) 93

Occupational medicine

- ▶ Gorblyansky Y.Y., Ramazanov E.R., Kontorovich E.P., Ponamareva O.P.
CHALLENGES FOR OCCUPATIONAL MEDICINE DURING THE PANDEMIC OF A NEW CORONAVIRUS
INFECTIOUS DISEASE (COVID-19) 101
- ▶ Strizhakov L.A., Babanov S.A., Vinnikov D.V., Ostryakova N.A., Agarkova A.S.
PREVENTING MENTAL HEALTH DISORDERS IN HEALTHCARE WORKERS
DURING THE COVID-19 PANDEMIC 112

Allergology and Immunology

- ▶ Lutsenko A.V., Saroyants L.V.
THE ROLE OF NERVE GROWTH FACTOR (NGF) IN THE PATHOGENESIS OF LEPROSY 119
- ▶ Shlyk I.F., Sizyakina L.P., Evsegneeveva I.V., Shlyk S.V., Besedina D.Yu., Makarchuk I.V.
ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS BEFORE
AND AFTER CORONARY BYPASS SURGERY 125

Оригинальная статья

УДК: 618.16-009.613.7

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-5-12>

Влияние комбинированной антиоксидантной и фотодинамической терапии на эмоциональное состояние пациенток с краурозом вульвы

Е.А. Киселева, А.Ш. Махмутходжаев, Г.А. Михеенко

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Екатерина Александровна Киселева, rhapsody@t-sk.ru

Аннотация. Цель: изучение влияния комбинированной антиоксидантной и фотодинамической терапии (ФДТ) на эмоциональное состояние пациенток с краурозом вульвы. **Материалы и методы:** в исследовании участвовали 90 женщин с краурозом вульвы, которые были рандомизированы на три группы по 30 участниц. В первой группе лечение включало фотодинамическую терапию (ФДТ) с последующим назначением антиоксиданта Этилметилгидроксипиридина сукцината в течение одного месяца. Участницы второй группы получали только ФДТ. Пациенткам третьей группы проводился курс лазеротерапии на область промежности. Оценка эмоционального состояния участниц осуществлялась посредством Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) до начала и в завершении лечения, через 1, 6 и 12 месяцев после окончания терапии. **Результаты:** до начала лечения участницы из трёх групп набрали сходное количество баллов по HADS. В ходе наблюдений наилучший результат по шкалам тревоги и депрессии был зафиксирован у пациенток, получавших комбинированную антиоксидантную и фотодинамическую терапию. Через месяц приёма Этилметилгидроксипиридина сукцината сумма баллов по HADS у этих женщин была значимо ниже, чем в группах сравнения. Далее эти пациентки продолжали демонстрировать лучшие показатели по шкале депрессии. Суммы баллов по шкале тревоги в данной группе были сопоставимы с таковыми у пациенток, получавших только ФДТ. **Заключение:** комбинированная антиоксидантная и фотодинамическая терапия, включающая Этилметилгидроксипиридина сукцинат, оказывает более выраженное позитивное влияние на эмоциональный фон пациенток с краурозом вульвы в сравнении с ФДТ и лазеротерапией.

Ключевые слова: крауроз вульвы, склероатрофический лишай вульвы, фотодинамическая терапия, антиоксидантная терапия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Киселева Е.А., Махмутходжаев А.Ш., Михеенко Г.А. Влияние комбинированной антиоксидантной и фотодинамической терапии на эмоциональное состояние пациенток с краурозом вульвы. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;14(1):5-12. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-5-12

Effect of combined antioxidant and photodynamic therapy on the emotional state of patients with vulvar kraurosis

E.A. Kiseleva, A.Sh. Makhmutkhodzhaev, G.A. Mikheenko

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author: Ekaterina A. Kiseleva, rhapsody@t-sk.ru

Abstract. Objective: studying of the effect of combined antioxidant and photodynamic therapy (PDT) on the emotional state of patients with vulvar kraurosis. **Materials and methods:** the study involved 90 women with vulvar kraurosis who were randomized into three groups of 30 participants. In the first group, treatment included photodynamic therapy (PDT) followed by administration of the antioxidant Ethylmethylhydroxypyridine succinate for one month. Participants in the second group received only PDT. Patients of the third group underwent a course of laser therapy on the perineal region. The emotional state of the participants was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) before and at the end of treatment, 1, 6 and 12 months after the end of therapy. **Results:** before treatment, participants from the three groups scored a similar number of HADS scores. In the course of observations, the best result on the scales of anxiety and depression was recorded in patients who received combined antioxidant and photodynamic therapy. After a month of taking Ethylmethylhydroxypyridine succinate, the HADS score in these women was significantly lower than in the comparison groups. Further, these patients continued to show better scores on the depression scale. The total scores on the anxiety scale in this group were comparable to those in patients who received only PDT. **Conclusion:** combined antioxidant and photodynamic therapy, including Ethylmethylhydroxypyridine succinate, has a more pronounced positive effect on the emotional background of patients with vulvar kraurosis in comparison with PDT and laser therapy.

Keywords: vulvar kraurosis, vulvar lichen sclerosus, photodynamic therapy, antioxidant therapy.

Financing. The study did not have sponsorship.

© Е.А. Киселева, А.Ш. Махмутходжаев, Г.А. Михеенко, 2023

For citation: Kiseleva E.A., Makhmutkhodzhaev A.Sh., Mikheenko G.A. Effect of combined antioxidant and photodynamic therapy on the emotional state of patients with vulvar craurosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):5-12. DOI 10.21886/2219-8075-2022-14-1-5-12

Введение

Крауроз вульвы характеризуется длительным рецидивирующим течением и имеет мучительные симптомы: зуд, боль, дискомфорт в области наружных гениталий [1–7]. При наличии соматических страданий неотъемлемой частью общей клинической картины крауроза становится нарушение эмоциональной сферы заболевших [7–9].

Угнетённое психологическое состояние пациенток может принимать патологический характер вплоть до развития тревожного и депрессивного расстройств [10]. По данным Kolitz и соавт., 21% больных краурозом имеет коморбидную тревогу или депрессию [11], что согласуется с результатом опроса Британской ассоциации дерматологов: каждая пятая женщина с заболеванием вульвы думала о самоубийстве или членовредительстве из-за своего состояния [12]. По данным другого исследования, тревога и депрессия у пациенток с краурозом наблюдаются намного чаще: в 68,4% и в 75,4% соответственно [7].

Повышение качества жизни в целом [13–16] и улучшение психоэмоционального состояния больных краурозом в частности — важная клиническая задача. Исходя из ресурсов и возможностей, имеющихся у врача акушера-гинеколога, решение этой задачи подразумевает формирование доверительного контакта с пациенткой, оказание ей актуальной информационной поддержки относительно её заболевания [17–19] и, конечно, индивидуальный подбор эффективной и безопасной терапии крауроза [20–27].

Цель исследования — изучение влияния комбинированной антиоксидантной и фотодинамической терапии (ФДТ) на эмоциональное состояние пациенток с краурозом вульвы.

Материалы и методы

Данное проспективное рандомизированное контролируемое экспериментальное клиническое исследование проводилось в соответствии с международными стандартами GCP. В нем приняли участие 90 пациенток, проходивших обследование и лечение по поводу крауроза вульвы (син. склеротический лихен вульвы, код по МКБ-10 — N90.4) в гинекологическом отделении ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (г. Томск) и «Центре перинатального здоровья» (г. Томск) в период с 2017 по 2020 гг.

Критериями включения в исследование стали наличие у пациентки подтверждённого гистологически диагноза «крауроз вульвы» в периоде постменопаузы продолжительностью более 5 лет и оформление информированных добровольных согласий на участие в исследовании и на медицинское вмешательство.

Критериями исключения из исследования стали наличие у пациентки гистологически подтвержденного сочетания крауроза вульвы с другой патологией вульвы, в том числе раком, выявление декомпенсированной соматической патологии и острых воспалительных заболеваний на момент исследования, гинекологической патологии,

требующей хирургического лечения, наличие противопоказаний для применения лазеротерапии, фотодинамической терапии, приема Этилметилгидроксипиридина сукцинат, а также отказ пациентки от участия в исследовании.

С помощью метода генерации псевдослучайных чисел пациентки, включённые в исследование, были рандомизированы на три группы по 30 участниц в каждой. В первой группе женщины проходили один сеанс ФДТ [28] с использованием 0,5% геля Радахлорина® (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия). Патологические очаги облучали в импульсном режиме, длина волны излучения составляла 662 нм, выходная мощность источника света — 2 Вт, плотность энергии — 200 Дж/см². Продолжительность процедуры занимала 15–40 минут, в каждом случае рассчитывалась индивидуально и зависела от площади поражения.

Через 7 дней после ФДТ пациенткам назначалась антиоксидантная терапия [29] — Этилметилгидроксипиридина сукцинат по 125 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца. Данный препарат, помимо антиоксидантного, обладает также анксиолитическим, стрессопротекторным и ноотропным действием.

Пациентки второй группы получали один сеанс ФДТ (процедура соответствовала таковой в первой группе) без дальнейшего назначения антиоксидантной терапии. В третьей группе пациентки получали 10 сеансов лазеротерапии на область промежности.

Перед началом лечения (первый визит), через 7 дней после ФДТ в первой и второй группах и сразу по окончании курса лазеротерапии в третьей группе (второй визит) и по истечении 1, 6 и 12 месяцев после второго визита (третий, четвертый и пятый визиты соответственно) все пациентки отвечали на вопросы Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Обработка результатов проводилась в соответствии с инструкцией к опроснику: уровни тревоги и депрессии оценивались отдельно друг от друга, результат в 0–7 баллов означал отсутствие признаков тревоги/депрессии, сумма в 8–10 баллов соответствовала субклинически выраженной тревоге/депрессии, 11 и более баллов — клинически выраженной тревоге/депрессии [30].

Результаты, полученные с использованием данного опросника, не являются диагнозом и используются для скрининга врачами всех специальностей. Пациентки, у которых в ходе заполнения Госпитальной шкалы тревоги и депрессии выявлялись признаки субклинически или клинически выраженной тревоги и/или депрессии, получали рекомендацию обратиться на консультацию к психиатру.

Данные, полученные при выполнении исследования, были обработаны с применением программы STATISTICA 8,0 (StatSoft, USA). Тестирование на нормальность проводилось посредством критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные непрерывные данные представлены в виде среднего (mean) и его стандартного

Таблица / Table 1

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала тревоги, баллы, Ме (Q1; Q3)
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), anxiety scale, scores, Me (Q1; Q3)

Визит Visit	Шкала тревоги Anxiety Scale		
	Группа I Group 1 n=30	Группа II Group 2 n=30	Группа III Group 3 n=30
До лечения Before treatment	8 (7; 9)	8 (7; 9) $p_1=1$	8 (7; 9) $p_2=0,9$
После лечения After treatment	6 (5; 7)	6 (5; 7) $p_1=0,6$	4 (3; 5) $p_2<0,00001$
Через 1 месяц после лечения 1 month after treatment	3 (2; 3)	5 (4; 5) $p_1<0,00001$	5 (5; 6) $p_2<0,00001$
Через 6 месяцев после лечения 6 months after treatment	6 (5; 6)	6 (5; 6) $p_1=0,72$	7 (7; 8) $p_2<0,00001$
Через 12 месяцев после лечения 12 months after treatment	6 (6; 7) $p_3<0,00001$	7 (6; 7) $p_1=0,31$ $p_3=0,000043$	8 (7; 8) $p_2<0,00001$ $p_3=1$

Примечание: Ме — медиана; Q1 и Q3 — квартили; n — объём выборки; p_1 — значимость различий при сравнении между группами I и II; p_2 — значимость различий при сравнении между группами I и III; p_3 — значимость различий при сравнении данных до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

Note: Me — median; Q1 and Q3 — quartiles; n — sample size; p_1 — significance of differences in comparison between groups 1 and 2; p_2 — significance of differences in comparison between groups 1 and 3; p_3 — significance of differences in comparison between data before treatment and 12 months after treatment within the same group.

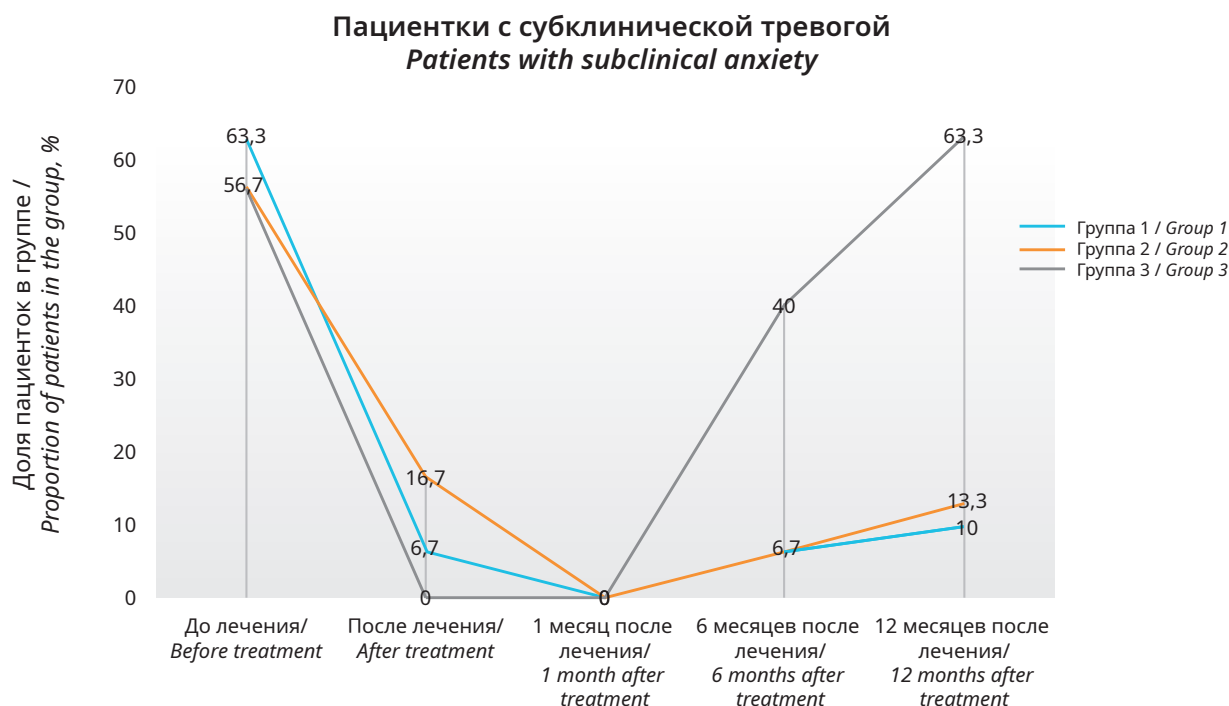


Рисунок 1. Пациентки с субклинической тревогой
Figure 1. Patients with subclinical anxiety

отклонения (SD), порядковые величины — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3), качественные переменные — в виде процентной доли (%).

Сравнение по количественным переменным в независимых группах производилось с применением критерия Манна-Уитни, в зависимых — с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение групп по качественным переменным выполнялось посредством точного критерия Фишера. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Участницы исследуемых групп были сопоставимы по медико-социальным и клиническим характеристикам. Средний возраст пациенток составил 62 ± 5 года (от 52 до 75 лет). Все женщины были в периоде постменопаузы, средняя продолжительность которой соответствовала 12 ± 5 годам (от 6 до 31 года). Средняя продолжительность болезни была определена как 8 ± 5 лет (от 1 до 22 лет).

До начала лечения участницы трех групп набрали сходное количество баллов по шкале тревоги (табл. 1), при этом у 19 (63,3%) женщин из первой группы, 17 (56,7%) — из второй и 17 (56,7%) — из третьей групп ($p_1 = 0,16$, $p_2 = 0,16$) сумма баллов соответствовала субклинически выраженной тревоге (см. график 1).

Сразу после лечения во всех группах отмечалось снижение количества баллов по шкале тревоги. Пациентки из первой группы продемонстрировали наименьшие значения данного показателя через месяц приёма Этилметилгидроксипиридина сукцината. По завершении приёма препарата сумма баллов по шкале тревоги у этих участниц начала расти и значимо не отличалась от соответствующих данных во второй группе.

У участниц третьей группы наблюдалось значительное снижение количества баллов по шкале тревоги непосредственно после окончания терапии, но далее этот показатель начал увеличиваться и через 12 месяцев достиг своих первоначальных значений. При этом в первой и второй группах, где пациентки получали ФДТ, уровень тревоги через 12 месяцев после лечения был ниже, чем до лечения. Количество пациенток, набравших сумму баллов, соответствовавшую субклинической тревоге через 6 и 12 месяцев после лечения, составило 2 (6,7%), 2 (6,7%), 12 (40%) ($p_1 = 1$, $p_2 = 0,002$) и 3 (10%), 4 (13,3%), 19 (63,3%) ($p_1 = 0,69$, $p_2 < 0,00001$) для первой, второй и третьей групп соответственно.

Суммы баллов по шкале депрессии до начала лечения в группах также не различались (табл. 2). Количество баллов, соответствующее субклинически выраженной депрессии, набрали 14 (46,7%) участниц из первой группы, 13 (43,3%) — из второй и 12 (40%) — из третьей ($p_1 = 0,33$, $p_2 = 0,16$) (рис. 2).

Сразу после лечения пациентки трёх групп продемонстрировали снижение суммы баллов по шкале депрессии, при этом значимых различий между группами не наблюдалось. Через месяц после лечения участницы первой группы, принимавшие Этилметилгидроксипиридина сукцинат, продемонстрировали наиболее выраженную динамику снижения показателей шкалы депрессии. В последующие визиты эти пациентки также набирали статистически значимо более низкие

количества баллов по шкале депрессии, чем участницы из групп сравнения.

Через 6 месяцев после лечения сумму баллов, соответствовавшую субклинической депрессии, набрали 2 (6,7%), 1 (3,3%) и 7 (23,3%) ($p_1 = 0,55$, $p_2 = 0,038$) женщин из первой, второй и третьей групп соответственно, через 12 месяцев — 2 (6,7%), 3 (10%) и 11 (36,7%) ($p_1 = 0,64$, $p_2 = 0,007$) участниц из первой, второй и третьей групп соответственно.

Обсуждение

Работ, описывающих изменения эмоциональной сферы больных краурозом вульвы, крайне мало как в отечественной, так и в мировой медицинской литературе. Все исследования, посвящённые этой теме, отмечают выраженное негативное влияние мучительных хронических симптомов данного заболевания на психологическое состояние пациенток [7–12]. Изучив находящиеся в свободном доступе литературные источники, освещающие аспекты этиопатогенеза, клинического течения, диагностики и терапии крауроза, авторы статьи не обнаружили ни одной научной работы, посвящённой тому, что, возможно, разные методы лечения указанного заболевания могут иметь различное влияние на эмоциональный фон больных. Таким образом, на текущий момент данное исследование впервые изучает и демонстрирует зависимость эмоционального состояния пациенток с краурозом вульвы от используемого метода терапии.

В ходе исследования было отмечено, что в сравнении с курсом лазеротерапии ФДТ демонстрирует более медленное, но при этом более выраженное и стойкое положительное влияние на психо-эмоциональную сферу женщин с краурозом вульвы. При сочетании ФДТ и курсового приёма Этилметилгидроксипиридина сукцината этот эффект еще более проявлен. Значительное позитивное влияние препарата на настроение сохраняется, пока пациентка продолжает его приём. Далее по завершении курса антиоксидантной терапии, положительный эффект Этилметилгидроксипиридина сукцината на уровень депрессии несколько снижается, но сохраняется в течение длительного времени. Влияние препарата на уровень тревоги нивелируется практически сразу после отмены лекарственного средства.

Было отмечено, что в первой и второй группах, где пациентки получали ФДТ, количество участниц с субклиническими формами тревоги и депрессии через 6 и 12 месяцев после лечения было значимо ниже, чем в группе, где проводилась лазеротерапия. Назначение Этилметилгидроксипиридина сукцината не оказывало значимого влияния на частоту субклинических форм тревоги и депрессии как в краткосрочной, так и в долгосрочной (до 12 месяцев наблюдения) перспективе.

Научная новизна

Данная работа имеет как практическую составляющую, так и научную. Впервые рассмотрено влияние метода лечения крауроза вульвы на эмоциональное состояние больных. Отмечено, что при проведении лазеротерапии позитивный эффект на эмоциональную сферу пациенток наступает быстро, но длится недолго. При этом ФДТ в сравнении с лазеротерапией имеет медленно

Таблица / Table 2

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала депрессии, баллы, Ме (Q1; Q3)
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Depression scale, scores, Me (Q1; Q3)

Визит Visit	Шкала депрессии Depression Scale		
	Группа I Group 1 n=30	Группа II Group 2 n=30	Группа III Group 3 n=30
До лечения Before treatment	7 (6; 8)	7 (6; 8) $p_1=0,92$	7 (7; 8) $p_2=0,7$
После лечения After treatment	5 (4; 5)	5 (4; 6) $p_1=0,8$	4,5 (4; 5) $p_2=0,07$
Через 1 месяц после лечения 1 month after treatment	2 (2; 2)	4 (3; 4) $p_1<0,00001$	5 (5; 6) $p_2<0,00001$
Через 6 месяцев после лечения 6 months after treatment	5 (4; 5)	6 (5; 6) $p_1=0,002$	7 (7; 7) $p_2<0,00001$
Через 12 месяцев после лечения 12 months after treatment	6 (5; 6) $p_3<0,00001$	7 (6; 7) $p_1=0,00016$ $p_3=0,0269$	7 (7; 8) $p_2<0,00001$ $p_3=0,72$

Примечание: Ме — медиана; Q1 и Q3 — квартили; n — объём выборки; p_1 — значимость различий при сравнении между группами 1 и 2; p_2 — значимость различий при сравнении между группами 1 и 3; p_3 — значимость различий при сравнении данных до лечения и через 12 месяцев после лечения в пределах одной группы.

Note: Me — median; Q1 and Q3 — quartiles; n — sample size; p_1 — significance of differences in comparison between groups 1 and 2; p_2 — significance of differences in comparison between groups 1 and 3; p_3 — significance of differences in comparison between data before treatment and 12 months after treatment within the same group.

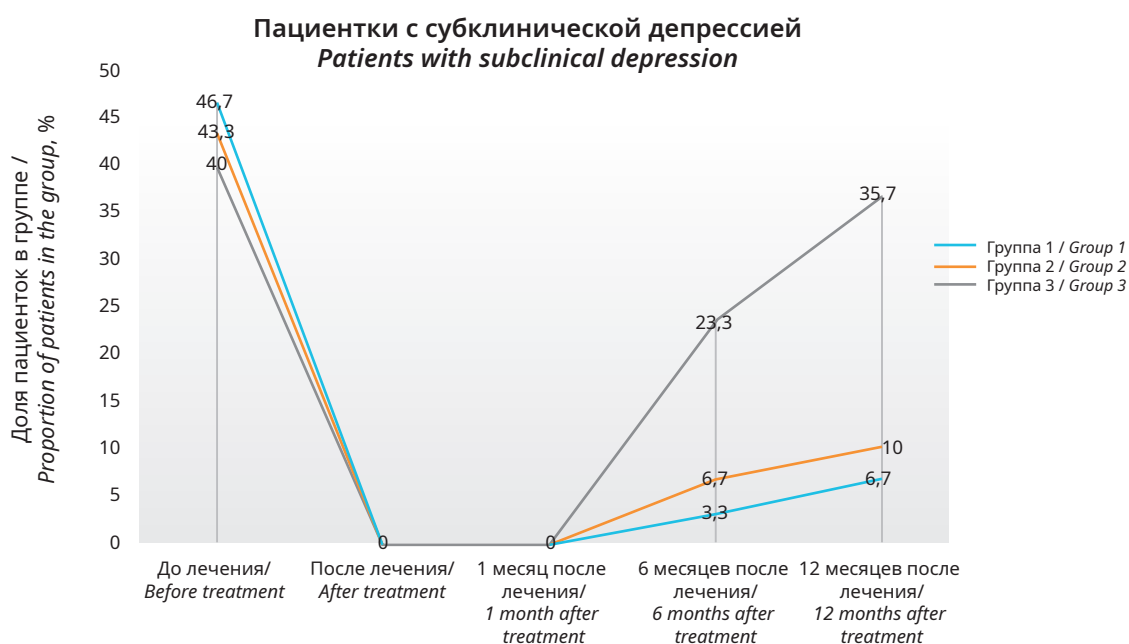


Рисунок 2. Пациентки с субклинической депрессией
Figure 2. Patients with subclinical depression

развивающийся, но при этом лучший долгосрочный эффект в отношении тревоги и депрессии. Дополнительное назначение Этилметилгидроксипиридина сукцината позволяет значительно ускорить стабилизацию эмоционального фона пациенток после проведения ФДТ.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии продемонстрировала свою клиническую значимость для оценки эмоционального состояния пациенток с краурозом вульвы, в том числе в динамике на фоне лечения.

Практическая значимость

С практической точки зрения, госпитальная шкала тревоги и депрессии может быть рекомендована в акушерско-гинекологической практике для быстрой динамической оценки эмоционального статуса пациенток с краурозом вульвы. Результаты HADS можно использовать для индивидуализированного выбора оптимального лечения крауроза, учитывая в каждом конкретном случае не только эффективность метода терапии в отношении поражений тканей вульвы, но и его влияния на психоэмоциональную сферу больной.

Комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия может быть рекомендована для практического применения. Метод имеет быстро развивающееся, выраженное позитивное действие на уровни тревоги и депрессии больных, которое достигается за счёт высокой клинической эффективности данного лечения в отношении проявлений крауроза и хорошего контроля симптомов заболевания, а также за счёт дополнительного ангиолитического действия используемого антиоксиданта.

Заключение

Стабилизация эмоционального фона пациенток с краурозом вульвы является одним из аспектов успешности

терапии и залогом хорошей приверженности больной к тому или иному методу лечения. Несмотря на то, что акушер-гинеколог в своей рутинной практике занимается лечением патологии гениталий, он не может не отмечать особое психоэмоциональное состояние женщин, больных краурозом, ежедневно сталкивающихся с мучительными симптомами своего недуга.

С учётом того, что, как правило, больные краурозом женщины не обращаются со своими эмоциональными проблемами, обусловленными соматической патологией, к профильным специалистам, на акушера-гинеколога нередко ложится дополнительная задача, заключающаяся в эмоциональной поддержке больных. Данную эмоциональную поддержку можно оказывать не только «словом», информируя женщину об особенностях её заболевания, но и «делом» — путём подбора оптимального лечения, которое эффективно купирует симптомы крауроза и даёт больной надежду на достойное качество жизни в будущем.

В ходе данного исследования было выявлено, что комбинированная фотодинамическая и антиоксидантная терапия в сравнении с ФДТ и лазеротерапией демонстрирует лучшие краткосрочные и долгосрочные результаты в отношении уровней тревоги и депрессии у пациенток с краурозом вульвы. Этилметилгидроксипиридина сукцинат, назначаемый после ФДТ как патогенетический антиоксидантный препарат и как средство для улучшения эмоционального фона пациенток, позволяет значительно улучшить исходы лечения. Таким образом, Этилметилгидроксипиридина сукцината может быть рекомендован для комплексной терапии крауроза вульвы в комбинации с ФДТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gagne H, Dalton V, Haefner H, Patel DA. Vulvar pain and sexual function in patients with lichen sclerosus. *J Reprod Med.* 2007;52:121-122.
2. Haefner HK, Aldrich NZ, Dalton VK, Gagné HM, Marcus SB, et al. The impact of vulvar lichen sclerosus on sexual dysfunction. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(9):765-70. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.4805>
3. Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives. *Int J Womens Health.* 2020;12:11-20. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S191200>
4. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1061-7. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0643>
5. Джангишиева Е.К., Уварова Е.В., Батырова З.К. Склерозирующий лихен вульвы: современный взгляд на клинические проявления, диагностику и методы лечения (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2018;14(3):34-50. Dzhangishieva A.K., Uvarova E.V., Batyrova Z.K. Lichen sclerosus: modern view on clinical manifestations, diagnosis and treatment methods (analytical review). *Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2018;14(3):34-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2018-13003>
6. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Склероатрофический лихен вульвы: современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018;18(6):41-50. Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhia L.K. Lichen sclerosus et atrophicus: modern view on the problem. *Russian bulletin of obstetrician-gynaecologist.* 2018;18(6):41-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20181806141>
7. Солопова А.Г., Ачкасов Е.Е., Макацария А.Д., Москвичёва В.С., Иванов А.Е. Психоземotionalный портрет пациенток со склерозирующим лихеном вульвы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2020;14(2):203-210. Solopova A.G., Achkasov E.E., Makatsariya A.D., Moskvichyova V.S., Ivanov A.E. Psycho-emotional profile of patients with vulvar lichen sclerosus. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(2):203-210. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.106>
8. Iannaccone AM, Verrusio G, Iurassich S. Female lichen sclerosus genitalis: discomfort and adaptation. *Clin Ter.* 2016;167(4):113-20. <https://doi.org/10.7417/CT.2016.1940>
9. Nair PA. Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus. *J Midlife Health.* 2017;8(2):55-62. https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_13_17
10. Шарапова Л.Е., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Филипов А.Г. Параметры качества жизни у больных хроническими

- дистрофическими заболеваниями вульвы, совершенствование комплексной терапии. *Фундаментальные исследования*. 2011;9-3:570-574.
Sharapova L.E., Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Filippov A.G. Life quality parameters in patients with chronic degenerative disease of the vulva, the improvement of treatment. *Fundamental research*. 2011;9-3:570-574. (in Russ.)
eLIBRARY ID: 16754716
11. Kolitz E, Gammon L, Mauskar M. Vulvar lichen sclerosis in women of reproductive age. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2021;34(3):349-351.
<https://doi.org/10.1080/08998280.2021.1885093>
 12. Rees S. Living with vulval lichen sclerosis: Unheard stories and silenced voices. *Case Rep Womens Health*. 2020;29:e00271.
<https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00271>
 13. Brauer M, van Lunsen R, Burger M, Laan E. Motives for Vulvar Surgery of Women with Lichen Sclerosis. *J Sex Med*. 2015;12(12):2462-73.
<https://doi.org/10.1111/jsm.13052>
 14. Burrows LJ, Creasey A, Goldstein AT. The treatment of vulvar lichen sclerosis and female sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2011;8(1):219-22.
<https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02077.x>
 15. Lansdorp CA, van den Hondel KE, Korfage IJ, van Gestel MJ, van der Meijden WI. Quality of life in Dutch women with lichen sclerosis. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):787-93.
<https://doi.org/10.1111/bjd.12137>
 16. Pinelli S, D'Erme AM, Lotti T. Management of sexual dysfunction due to vulvar lichen sclerosis in postmenopausal women. *Dermatol Ther*. 2013;26(1):79-82.
<https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01536.x>
 17. van Cranenburgh OD, Nijland SBW, Lindeboom R, de Korte J, de Rie MA, et al. Patients with lichen sclerosis experience moderate satisfaction with treatment and impairment of quality of life: results of a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1508-1515.
<https://doi.org/10.1111/bjd.15125>
 18. Murphy R. Lichen sclerosis. *Dermatol Clin*. 2010;28(4):707-15.
<https://doi.org/10.1016/j.det.2010.07.006>
 19. Pérez-López FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosis in women: a review. *Climacteric*. 2017;20(4):339-347.
<https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1343295>
 20. Borghi A, Corazza A. Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Vulvar Lichen Sclerosis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021;22(1):99-114.
<https://doi.org/10.2174/1389201021666200516154310>
 21. Criscuolo AA, Schipani C, Cannizzaro MV, Messinese S, Chimenti S, et al. New therapeutic approaches in the treatment of anogenital lichen sclerosis: does photodynamic therapy represent a novel option? *G Ital Dermatol Venereol*. 2017;152(2):117-121.
<https://doi.org/10.23736/S0392-0488.16.05272-X>
 22. King M, Rubin R, Goldstein AT. Current uses of surgery in the treatment of genital pain. *Current Sexual Health Rep*. 2014;6(4):252-258.
<https://doi.org/10.1007/s11930-014-0032-8>
 23. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis, 2018. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):839-853.
<https://doi.org/10.1111/bjd.16241>. PMID: 29313888.
 24. Maździarz A, Osuch B, Kowalska M, Nalewczynska A, Śpiwankiewicz B. Photodynamic therapy in the treatment of vulvar lichen sclerosis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;19:135-139.
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.05.011>
 25. Osiecka BJ, Jurczyszyn K, Nockowski P, Murawski M, Ziółkowski P. Photodynamic therapy with green light for the treatment of vulvar lichen sclerosis - Preliminary results. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;17:185-187.
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.11.015>
 26. Ozog DM, Rkein AM, Fabi SG, Gold MH, Goldman MP, et al. Photodynamic Therapy: A Clinical Consensus Guide. *Dermatol Surg*. 2016;42(7):804-27. Erratum in: *Dermatol Surg*. 2017;43(2):319. PMID: 27336945.
<https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000800>
 27. Tasker F, Kirby L, Grindlay DJC, Lewis F, Simpson RC. Laser therapy for genital lichen sclerosis: A systematic review of the current evidence base. *Skin Health Dis*. 2021;1(3):e52.
<https://doi.org/10.1002/ski2.52>
 28. Prodromidou A, Chatziioannou E, Daskalakis G, Stergios K, Pergialiotis V. Photodynamic Therapy for Vulvar Lichen Sclerosis-A Systematic Review. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(1):58-65.
<https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000362>
 29. Pai VV, Shukla P, Kikkeri NN. Antioxidants in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(2):210-4.
<https://doi.org/10.4103/2229-5178.131127>
 30. Смулевич А.Б. *Депрессии в общей медицине*. Москва: МИА; 2007.
Smulevich A.B. *Depressii v obshhej medicine*. Moscow: MIA; 2007. (in Russ.)

Информация об авторах

Киселева Екатерина Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия; rhapsody@t-sk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1129-6639>.

Махмутходжаев Алишер Шавкатович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия; alisher_sh_m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7541-0317>.

Михеенко Галина Александровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия; gmikheenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3869-1906>.

Information about the authors

Ekaterina A. Kiseleva, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; rhapsody@t-sk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1129-6639>.

Alisher Sh. Makhmutkhodzhaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; alisher_sh_m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7541-0317>.

Galina A. Mikheenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; gmikheenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3869-1906>.

Вклад авторов:

Е. А. Киселева — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи;

А.Ш. Махмутходжаев — разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста рукописи;

Г.А. Михеенко — анализ данных, написание текста рукописи.

Authors contribution:

E.A. Kiseleva — review of publications on the topic of the article, research design development, obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript;

A.Sh. Makhmutkhodzhaev — research design development, obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript;

Makhmutkhodzhaev A.Sh., Mikheenko G.A. — analysis of the data, writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest.

Authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 03.06.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 09.01.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.02.2022

Обзор литературы
УДК: 616.891.7
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-13-23>

Этиология и факторы риска несуицидального самоповреждающего поведения

Е.В. Дарьин¹, О.Г. Зайцева²

¹Специализированная психоневрологическая больница, пос. Заречный, Россия

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Автор, ответственный за переписку: Дарьин Евгений Владимирович, darineugene@gmail.com

Аннотация. В статье представлен обзор литературы по тематике несуицидального самоповреждающего поведения (НССП\NSSI), к исследованию которого приковано внимание авторов как в Российской Федерации, так и во всём мире. Рассмотрены крупные метаанализы исследований НССП, предложенные модели, вероятные причины и механизмы возникновения, нейробиологические факторы, социальные факторы, а также влияние современных средств коммуникации и социальных сетей. **Цель** — изучить, обобщить и представить данные о причинах появления и факторах риска несуицидального самоповреждающего поведения. Были отобраны и проанализированы статьи в базах “MEDLINE/PubMed”, “Scopus” в международных медицинских журналах. Поиск статей осуществлен по ключевым словам (“Self-Injurious Behavior”, “Non-Suicidal Self Injury”, “Deliberate Self-Harm”, “Self-Harm”, “Risk Factors”). Критерии включения — дата публикации с 2017 по 2022 гг., клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования, наличие полного текста в открытом доступе либо абстракта. Критерии исключения — тезисы, монографии, учебные пособия, дата публикации до 2017 г., несоответствие тематики исследования. Всего было найдено 94 публикации. В обзор включена 61 публикация с 2017 по 2022 гг., соответствовавшая тематике и цели исследования, а также добавлено 19 источников старше 2017 г., значимых для раскрытия предмета исследования из ссылок в списках литературы анализированных источников.

Ключевые слова: самоповреждающее поведение, несуицидальное самоповреждение, умышленное членовредительство, самоповреждения, факторы риска, обзор литературы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Дарьин Е.В., Зайцева О.Г. Этиология и факторы риска несуицидального самоповреждающего поведения. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):13-23. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-13-23

Etiology and risk factors for non-suicidal self-injurious behavior

E.V. Darin¹, O.G. Zaitseva²

¹Specialized neuropsychiatric hospital, pos. Zarechny, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Evgeny V. Darin, darineugene@gmail.com

Abstract. The article presents a review of the literature on the subject of non-suicidal self-injurious behavior (NSSI), the study of which attracts the attention of authors, both in the Russian Federation and around the world. Large meta-analyses of NSSI studies, proposed models, probable causes and mechanisms of occurrence, neurobiological factors, social factors, as well as the influence of modern means of communication and social networks are considered. Objective is to study, summarize and present data on the causes and risk factors of non-suicidal self-injurious behavior. Research method — articles in the “MEDLINE/PubMed”, “Scopus” databases in international medical journals were selected and analyzed. Articles were searched by keywords: “Self-Injurious Behavior”, “Non-Suicidal Self Injury”, “Deliberate Self-Harm”, “Self-Harm”, “Risk Factors”. Inclusion criteria: publication date from 2017 to 2022, clinical studies, meta-analyses and systematic reviews, randomized controlled trials, availability of the full text in the public domain or abstract. Exclusion criteria: abstracts; monographs, study guides; publication date until 2017, inconsistency with the research topic. A total of 94 publications were found. The review included 61 publications from 2017 to 2022 that corresponded to the topic and purpose of the study, and also added 19 sources older than 2017 that are significant for disclosing the subject of the study from references in the reference lists of the analyzed sources.

Keywords: self-injurious behavior, non-suicidal self-injury, deliberate self-harm, self-harm, risk factors, review literature.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Darin E.V., Zaitseva O.G. Etiology and risk factors for non-suicidal self-injurious behavior, a review of the literature. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):13-23. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-13-23

Введение

Несуицидальное самоповреждение (суицидальный жест, парасуицид, членовредительство, самоповреждение, в английской транскрипции — non-suicidal self-injury (NSSI), self-harm, deliberate self-harm (DSH), self-injury (SI), self-poisoning, cutting) — один из видов аутоагрессивного поведения. В настоящее время широко распространено среди подростков и молодых взрослых. НССП можно описать как преднамеренное, прямое повреждение тела без суицидальных намерений, с целью уменьшить психологический дискомфорт. Чаще всего практикующие специалисты сталкиваются с самопорезами, реже встречаются умышленно наносимые ожоги, царапины, удары и др. [1]. Исследователями отмечается увеличение числа самоповреждений в последние годы.

Цель исследования — изучить, обобщить и представить данные о причинах и факторах риска несуйцидального самоповреждающего поведения.

Материалы и методы

В статье представлен нарративный обзор литературы по этиологии и факторам риска несуйцидального самоповреждающего поведения (НССП/NSSI). Были отобраны и проанализированы статьи в базах “MEDLINE”/“PubMed”, “Scopus” в международных медицинских журналах. Поиск статей осуществлен по ключевым словам “self-injurious behavior”, “non-suicidal self-injury”, “deliberate self-harm”, “self-harm”, “risk factors”. Критерии включения — дата публикации с 2017 по 2022 гг., клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования, наличие полного текста в открытом доступе либо абстракта. Критерии исключения — тезисы, монографии, учебные пособия, дата публикации до 2017 г., несоответствие тематики исследования. Всего было найдено 94 публикации. В обзор включена 61 публикация с 2017 по 2022 гг., соответствовавшая тематике и цели исследования, а также добавлено 19 источников старше 2017 г., значимых для раскрытия предмета исследования из ссылок в списках литературы анализированных источников.

Результаты

Значительное количество людей по тем или иным причинам (стрессовые ситуации, неудачи, низкая самооценка, одиночество, интерес и т. д.) хотя бы раз в своей жизни прибегает к самоповреждающему поведению [2]. Если полученный результат хоть на короткое время снимает эмоциональное перенапряжение, может сформироваться зависимость от самоповреждений, проявляющаяся в различных формах нанесения себе серьёзных травм. Согласно метаанализу [3], основной развития NSSI является дерегуляция эмоций независимо от возраста или пола.

Кроме подростков в группы риска относят молодых женщины, ветеранов войн, жителей домов-интернатов, заключённых, представителей сексуальных меньшинств, лиц без определенного места жительства, а также лиц, в детстве подвергавшихся жестокому обращению.

Благодаря исследованиям семей стало возможно идентифицировать наследственный компонент склонности к NSSI, частично независимый от коморбидных психиатрических заболеваний [4,5]. Среди психологических

причин самоповреждающего поведения выявляют заниженную самооценку, перфекционизм, отрицательное отношение к себе и отрицательный образ тела, чувства неудачи [6]; аутоагрессия может быть связана с насилием как эмоциональным, так и сексуальным, полученной травмой; порезы в области или близко к области половых органов могут представлять собой способ борьбы с нежелательными сексуальными импульсами или наказание себя за то, что кажется недопустимым и неправильным [7]. Последние исследования выявляют более склонными к практикам самоповреждения подростков с высокими уровнями нейротизма, а также высокими уровнями открытости новому опыту и нейротизму одновременно с низкой методичностью [8].

Жестокое обращение с детьми является выявленным фактором риска несуйцидального самоповреждения (NSSI) [9].

Некоторые авторы находят в самоповреждающем поведении аддитивные радикалы и рассматривают его как адикцию. В данном варианте часто речь идет о мазохистах, которые испытывают удовольствие от нанесения себе вреда, испытывающие «любовь» к боли и страданиям [10].

На высоком уровне авторами оценивается взаимосвязь самоповреждений и расстройств пищевого поведения. Высказывается мнение о коморбидности данных патологических феноменов, которые зачастую усугубляют проявления друг друга [11]. Ведущие авторы утверждают тезис о схожести психологических функций, мотивирующих расстройство пищевого поведения (РПП) и несуйцидальное самоповреждающее поведение (НССП), тем самым объясняя общие механизмы, раскрывающие их частое совместное возникновение [12]. Обсуждается связь с нарушением регуляции эмоций и межличностными проблемами при РПП и НССП [13].

В случае шизофрении самоповреждение может быть вызвано императивными галлюцинациями. В этих случаях человек слышит приказы нанести себе увечья, противиться которым она почти не может. Стоит отметить, что самоповреждения на фоне психотического расстройства должны рассматриваться исключительно как симптом основного заболевания, критерии DSM-5 для NSSI-D в данном случае неприменимы.

Исследователи отмечают, что, несмотря на наличие разработанных программ психологической помощи, склонность к самоповреждению имеет тенденцию закрепляться и сопротивляться коррекции, снова проявляться за пределами клинической среды, где реализовывались психологические интервенции. [14]. Кроме того, исследователи указывают на контагиозность самоповреждений, что особенно актуально в подростковой среде. Опыт «свидетеля» при наблюдении за самоповреждениями другого человека является триггером для обращения к такому поведению [15].

Именно поэтому одной из перспектив дальнейших научных исследований могло бы стать развитие программ само и взаимопомощи; сейчас у нас есть рассказы молодых людей, практиковавших самоповреждение, сумевших достичь компенсации состояния. Эффективными показали себя стратегии самопомощи, такие как изменение среды, отвлечение и заранее подготовленный арсенал

вспомогательных средств, а также выстраивание сети социальной поддержки, состоящей из доверенных лиц [16].

Самоповреждение может быть связано с целым рядом психических нарушений, например, депрессией, расстройствами настроения и пищевого поведения, половым и другими расстройствами личности, суицидальной идеацией [17].

Предложенные модели

В настоящее время предложено несколько моделей для описания самоповреждений в рамках НССП. Одна из представленных моделей названа моделью эмоционального каскада [18]. Модель эмоционального каскада постулирует, что несуицидальное самоповреждение (NSSI) служит для отвлечения внимания от каскадов интенсивных негативных эмоций и размышлений.

Также предложена теория семейного каскада («The NSSI Family Distress Cascade Theory») [19]. Автор предлагает перспективное направление исследований НССП. Согласно сложившимся представлениям, несуицидальное самоповреждение (NSSI) представляет собой сложное поведение и чаще всего возникает в подростковом возрасте. Этот период развития характеризуется стремлением установить равновесие между личной автономией и связью с основными опекунами. Когда подросток наносит себе травмы, родители (опекуны) часто не понимают, как реагировать. Сообщения о чувстве вины, страха и стыда являются обычным явлением после того, как они узнают о самоповреждении ребенка. Этот каскад негативных чувств и самооценки может привести к чрезмерной бдительности и усилению контроля за поведением ребенка. Подросток может воспринять это как вторжение, что в результате приведёт к дальнейшему ухудшению функционирования семьи и повышенному риску NSSI. Этот каскад недостаточно хорошо известен в современной литературе, что открывает перспективы для дальнейших исследований.

Имеются публикации с попытками применения новой когнитивно-эмоциональной модели к НССП. Недавно предложенная когнитивно-эмоциональная модель несуицидального самоповреждения (NSSI) опирается на модели регуляции эмоций и социальную когнитивную теорию. [20]. Авторы проверили предсказание модели о том, что взаимосвязь между эмоциональной реактивностью и NSSI регулируется специфическими представлениями о самоповреждении (то есть самоэффективностью для сопротивления NSSI, ожиданиями результата NSSI), регуляцией эмоций и размышлениями. Исследователи обнаружили, что эмоциональная реактивность достоверно связана с NSSI, особенно у людей со слабой самоорганизацией, чтобы сопротивляться NSSI. Однако была обнаружена обратная зависимость эмоциональной реактивности с NSSI у людей, которые чаще использовали подавление для регуляции эмоций.

В процессе исследований NSSI, коллектив авторов [21] представил новую модель — модель преимуществ и барьеров NSSI. Эта модель основана на поддерживаемых элементах предыдущих моделей, объединяет информацию из недавних экспериментальных и лонгитюдных исследований NSSI и тесно связана с достижениями в области фундаментальной психологии. Основные принципы

этой модели заключаются в том, что (а) NSSI обладает множеством мощных преимуществ, доступных большинству людей, но (б) большинство людей не имеет доступа к этим преимуществам, потому что существует несколько естественных или инстинктивных барьеров, которые побуждают их избегать членовредительства. Предварительная работа, основанная на этой модели, выявила новые факторы риска NSSI, на их основе разрабатывается эффективный подход к лечению NSSI.

Психологические факторы

Одним из существенных факторов, предрасполагающих к НССП, многие авторы называют руминацию (rumination). Повторяющиеся мысли (руминации) о негативных событиях и переживаниях всё чаще рассматриваются как трансдиагностический процесс, лежащий в основе различных форм психической патологии [22]. Руминация и связанная с эмоциями импульсивность достоверно связаны с суицидальными мыслями, суицидальными попытками и несуицидальными самоповреждениями (NSSI) [23].

Кроме того, в современных исследованиях обращается внимание на самосострадание (self-compassion) [24]. Самосострадание — это проявление сострадания к самому себе в случаях воспринимаемой неадекватности, неудач или общих страданий. Кристин Нефф определила, что сострадание к себе состоит из трёх основных элементов: доброты к себе, человечности и внимательности.

В работе [25] исследовали рассуждают о том, смягчают ли размышления и сострадание к себе или усугубляют проявления как несуицидального самоповреждения (NSSI), так и суицидальных мыслей, а также отвечают на вопрос о том, как руминация и сострадание к себе были взаимосвязаны с аффективными проявлениями и прижизненным анамнезом NSSI и суицидальными мыслями.

К подобным заключениям приходят и Buelens T. и соавт [26]. Они делают вывод о том, что NSSI может играть значительную роль в усилении дистресса и руминации.

Немаловажным остается фактор алекситимии [27]. Роль трудностей в идентификации и описании чувств при несуицидальном самоповреждающем поведении (NSSI) также описывают Cerutti R. и соавт. [28].

В публикации Miller M. и соавт. [29] на выборке девочек подростков доказывают, что членовредительство можно рассматривать как компульсивное, а не импульсивное расстройство, что представляет собой новый взгляд на поведение. Авторами выявлены основные факторы, такие как регулирование эмоций, компульсивное влечение, межличностные триггеры. Делается вывод о важности межличностных отношений как фактора снижения риска НССП и суицидального риска.

Указывается на взаимосвязь проявлений тревоги, враждебностью, депрессией, импульсивностью, застенчивостью и ранимостью с проявлениями НССП [30]. Подростки, страдающие депрессией, также чаще совершают НССП и имеют схожие психологические особенности [31]. У группы подростков с депрессивным расстройством, сочетающимся с НССП, значительно чаще проявлялись суицидальные мысли, эмоциональная дисрегуляция, сильнее были выражены симптомы депрессии и симптомы тревоги. NSSI, по-видимому, характеризует

более тяжёлые фенотипы подростковой депрессии, претендуя на потенциальную роль «спецификатора» депрессивного расстройства.

Важными психологическими особенностями также являются модели избегания и принятия риска, особенно актуальные в подростковом возрасте. Согласно новым данным, членовредительство в подростковом возрасте связано с большим уклонением от поведенческого риска, а не с принятием риска [32].

По мнению многих авторов, для подростков актуальными психологическими факторами НССП является невротизм, депрессии [33], импульсивность, алекситимия, виртуальная социальная поддержка, неудовлетворённость школьной успеваемостью, а также снижение субъективного благополучия, снижение самооценки, снижение фактической и ощущаемой социальной поддержки [34] и семейная дисфункция.

Социальная поддержка (social support) остается важным антисуицидальным фактором, но также оказывает влияние как защитный фактор против разнообразных форм аутоагрессии [35].

Стыд и вина могут, в частности, быть важными эмоциями при членовредительстве. Метаанализ [36] подтверждает связь между стыдом и членовредительством, особенно NSSI. Особенности выявленной взаимосвязи ещё предстоит установить, однако клинически следует учитывать роль стыда среди людей с NSSI.

Актуальным является вопрос стигматизации пациентов с NSSI, что может усиливать клинические проявления, дистресс и усугублять состояние [37].

Согласно масштабному метасинтезу из 20 исследований подростков [38], основными психологическими факторами самоповреждающего поведения названы четыре «метатемы» которые были связаны с субъективным опытом участников в отношении членовредительства: (1) получить освобождение, (2) контролировать тяжёлые чувства, (3) представить неприемлемые чувства и (4) установить связь с окружающими. Метатемы поддерживают самоповреждение как функцию регуляции аффекта, но также членовредительство может содержать важное эмоциональное и связанное с отношениями содержание, намерение или желание установить связь и общаться с другими. Результаты данного исследования подчёркивают важность связи членовредительства с психологическими потребностями и проблемами развития в подростковом возрасте, такими как разлука, автономия и формирование личности. Членовредительство в подростковом возрасте может быть результатом конфликта между потребностью выражать аффективные переживания и потребностью в заботе в отношениях.

Метасинтез [39] представил результаты поиска и обработки всех статей в электронных базах данных с даты создания до ноября 2020 г. Всего в окончательный обзор было включено 30 статей. Были обнаружены две всеобъемлющие темы. В рамках «Мощной динамики отношений» NSSI был назван ответом на то, что участники застревают в неприязненных или лишаящих силы отношениях с другими. В рамках подтемы «Взять дело в свои руки» NSSI был описан как способ удовлетворения межличностных и эмоциональных потребностей участников.

Данные крупные исследования подтверждаются метаанализом, который описывает распределение функций несуйцидального самоповреждения. Чаще всего, лица, занимающиеся NSSI, сообщают о внутриличностных функциях (66–81%), и особенно о тех, которые касаются регуляции эмоций (63–78%). Межличностные функции (например, выражение дистресса) встречаются реже (33–56%) [40].

Социальные факторы

В проспективном исследовании, длившемся 2,5 года [41], показано, что дисфункциональные отношения являются значимыми факторами риска NSSI. В этой же связи неоднократно было показано, что буллинг является фактором риска для развития NSSI. Выявлено [42], что издевательства со стороны сверстников в детстве и раннем подростковом возрасте представляют больший риск самоповреждения во взрослом возрасте, чем жестокое обращение со стороны родителей в двух больших продольных выборках (Продольное исследование родителей и детей в Великобритании (ALSPAC) и исследование Great Smoky Mountains в США (GSMS)).

Издевательства и эмоциональное насилие в значительной степени связаны с поведением, причиняющим вред самому себе, и влияют на агрессивное поведение и суицидальные мысли подростков [43].

Систематический обзор и метаанализ [44] так же подтверждают, что жестокое обращение в детстве и его подвиды связаны с несуйцидальным самоповреждением. Скрининг истории жестокого обращения в детстве при оценке риска несуйцидального самоповреждения может иметь особое значение в условиях сообщества.

Общение со сверстниками, близкие и дружеские отношения подростков могут влиять как положительно, так и отрицательно на развитие и течение NSSI. Эмоционально нестабильные подростки чаще попадают под влияние друзей. Частота NSSI у друзей является важным и уникальным предиктором увеличения собственной частоты NSSI подростков с течением времени.

Результаты [45] показывают, что связь между проблемами со сверстниками (например, стрессом в дружбе, одиночеством) и NSSI может быть в значительной степени объяснена общими основополагающими факторами; тем не менее, некоторые данные также свидетельствуют о том, что участие в NSSI может увеличить риск возникновения у подростков трудностей в отношениях со сверстниками отчасти из-за усиления симптомов депрессии.

Однако нельзя отрицать важность социальных отношений с родителями и сверстниками как фактора при оценке НССП. НССП связано с проблемами в отношениях с членами семьи и сверстниками [46]. Жёсткие родительские наказания, слабый родительский контроль и низкая привязанность к родителю предсказывали повышенную вероятность последующего развития NSSI в подростковом возрасте. Молодёжь, которая сообщала о более частой виктимизации сверстников, более низкой социальной самооценке и самокомпетентности, а также о негативном восприятии сверстников, также подвергалась повышенному риску возникновения NSSI.

Риск проявления аутоагрессии повышается из-за пережитого опыта неблагоприятных событий в детстве,

таких как пренебрежение родителей, жестокое обращение или существенные ограничения в детском возрасте.

Это согласуется с данными метаанализа, который демонстрирует, что опыт переживания сексуального надругательства незначительно связан с развитием несуицидального аутоагрессивного поведения [47]. В другом исследовании только косвенное жестокое обращение в детстве (домашнее насилие) было в значительной степени связано с несуицидальным аутоагрессивным поведением, а прямые формы жестокого обращения (физическое или сексуальное насилие) не были. Эмоциональное насилие в этом исследовании не рассматривалось. Кроме того, неоднократно была показана сильная связь с повышенной родительской критикой или родительской апатией [48]

По данным другого исследования [49], у подростков имевших в семье опыт суицидального поведения одного из родителей повышены риски всех типов аутоагрессивного поведения. Наблюдалась конкордантная картина более высоких показателей того же типа суицидального поведения, что и у одного из родителей, в том числе по типу суицидального метода.

Согласно работе Mendez I. et al. [50], социальные факторы играют роль в возникновении и поддержании NSSI у подростков. Низкая воспринимаемая социальная поддержка (PSS) достоверно связана с вовлечённостью в NSSI. Также отмечается взаимосвязь пограничных черт личности и NSSI в многофакторном анализе. Пограничные черты личности характерны и взаимосвязаны с низкой воспринимаемой социальной поддержкой и NSSI.

Ряд исследований показал, что негетеросексуальная ориентация тесно связана с риском участия в NSSI. Данное утверждение расширяется за счёт исследований разнообразных групп меньшинств. Данные показывают, что принадлежность к меньшинствам повышает риски всех вариантов аутоагрессивного поведения [51].

Систематический обзор и метаанализ [52] представляют распространённость и корреляты несуицидального самоповреждения среди лесбиянок, геев, бисексуалов и трансгендеров. Согласно результатам, показатели распространённости NSSI были довольно высокими среди представителей сексуальных (29,68% в течение жизни) и гендерных (46,65% в течение жизни) меньшинств по сравнению с гетеросексуальными и/или цисгендерными сверстниками (14,57% в течение жизни), среди трансгендеров (46,65% в течение жизни) и бисексуалов (41,47% в течение жизни). Молодёжь из числа сексуальных меньшинств оказалась особенно уязвимой группой населения.

В настоящее время количество исследований в данной области растёт по всему миру [52–54].

Нейробиологические факторы

Исследования нейробиологических факторов, касающихся развития и продолжения аутоагрессивного поведения, преимущественно проводились у взрослых с пограничным расстройством личности [55]. Представленные исследования ограничены малыми объёмами выборки и были сосредоточены на исследованиях болевой чувствительности. Однако некоторые исследования были сосредоточены на нейробиологических изменениях у подростков с эпизодами аутоагрессивного поведения.

Поскольку нанесение самоповреждений часто связано со стрессовыми событиями или ситуациями, а гипоталамо-гипофизарная аденокортикальная система принимает участие в преодолении стрессовых ситуаций, были проведены исследования взаимосвязи между проявлениями несуицидального аутоагрессивного поведения и показателями гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной системы. В каждом из исследований было выявлено нарушение в функционировании регулирования гипоталамо-гипофизарной аденокортикальной системы [56–58].

В исследовании [59] было показано снижение уровня кортизола у подростков с несуицидальным аутоагрессивным поведением в ответ на социальный стресс-тест Трира, что может указывать на гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной системы у подростков с несуицидальным аутоагрессивным поведением в стрессовых ситуациях. Ограничением данного исследования также можно назвать малый набор выборки в 14 пациентов и 14 пациентов контрольной группы.

В другом исследовании, посвящённом социально-стрессовым ситуациям, изучались отличия в нейронной обработке ситуации социальной изоляции с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (fMRI). В этом исследовании Groschwitz и соавт. обнаружили отличия в обработке социальной изоляции у подростков с депрессией с несуицидальным аутоагрессивным поведением по сравнению с подростками с простой депрессией и здоровой контрольной группой [60]. Эти различия в основном преобладали в медиальной префронтальной коре и вентролатеральной префронтальной коре, что может указывать на то, что подростки с несуицидальным аутоагрессивным поведением более склонны к социальному отчуждению. Участниками были 28 подростков с депрессией (14 с сопутствующей NSSI, 79% девочки) и 15 здоровых людей из контрольной группы, средний возраст которых составлял 15,2 года. Исследование продемонстрировало, что подростки с NSSI значительно отличаются от подростков с депрессией, а также подростки с NSSI значительно отличаются от здоровых контролей.

Особенности возбуждения некоторых зон коры головного мозга продемонстрированы в работе Plener P.L. с соавт. [61] с помощью fMRI. В этом пилотном исследовании оценивались различия в обработке эмоций между 18 девочками-подростками с NSSI и без него с использованием вербальных ответов и функциональной магнитно-резонансной томографии (fMRI). Реакции на изображения из Международной системы аффективных изображений и слайды с привязкой к NSSI регистрировали как по вербальной оценке валентности и возбуждения, так и по fMRI. Группа NSSI оценила изображения с самоповреждением как значительно более возбуждающие, чем контрольная группа. Для эмоциональных изображений группа NSSI показала значительно более сильную реакцию мозга в миндалевидном теле, гиппокампе и передних отделах мозга. Поясная кора с двух сторон. Депрессия объяснила различия между группами в лимбической области. Кроме того, группа NSSI также показала повышенную активность в средней орбитофронтальной коре, а также в нижней и средней лобной коре

при просмотре графического материала NSSI. Участники с NSSI показали снижение активности в зависимости от возбуждения в затылочной коре и валентности в нижней лобной коре при просмотре эмоциональных картинок. Данные фМРТ подтверждают мнение о том, что люди с NSSI демонстрируют измененный нейронный паттерн для эмоциональных изображений и изображений NSSI. Поведенческие данные указывают на склонность к волнению по поводу тем NSSI. Это исследование фМРТ предоставляет доказательства дефицита регуляции эмоций в развивающемся мозге подростков с NSSI, то также было рассмотрено в немногих исследованиях по поиску генетических факторов развития аутоагрессивного поведения [62].

Что касается восприятия и обработки физической боли, данные, полученные на подростковых выборках, показывают довольно противоречивые результаты. Одно исследование подростков с пограничным расстройством личности показало повышенный болевой порог [63]. Были обнаружены различия во время ощущения боли (сильнее чувство облегчения), а также по данным нейровизуализации (в областях, связанных с вознаграждением) [64]. Основными функциями несуицидального аутоагрессивного поведения считаются интраперсональные функции (66–81%), особенно касающиеся регуляции эмоций и межличностные функции (например, выражение дистресса), которые были менее частыми (33–56%) [65].

В своем исследовании Hetrick S.E. и соавт. [66] рассматривают биологические факторы роли воспаления (иммунологическая реакция) в суицидальном поведении у подростков подвергшихся жестокому обращению. Было обнаружено, что системное воспаление положительно связано с суицидальными мыслями, что подтверждает уникальную роль системного воспаления в патогенезе суицидальных мыслей, хотя гипотеза о взаимосвязи с жестоким обращением в детстве не подтвердилась. Это исследование дает новое представление о потенциальной иммунобиологической модели развития суицидальных мыслей у молодых людей.

Объектом исследования [67] выступила группа подростков с биполярным расстройством (БР). Данные фМРТ в состоянии покоя были проанализированы для 141 подростка в возрасте 13–20 лет, в том числе 38 с БР и членовредительством в течение жизни. Это исследование предоставляет предварительные доказательства изменения функциональных связей покоя (rsFC), связанного с вознаграждением, в отношении членовредительства у подростков с БР. Необходимы дополнительные для оценки изменений в rsFC в ответ на лечение и связанных с этим изменений в самоповреждении.

Коллективом авторов [68] предпринята попытка обобщить и систематизировать имеющиеся публикации, в результате чего представлен обзор. Публикация фокусируется на исследованиях магнитно-резонансной томографии, сообщающих о структурных и функциональных нейронных коррелятах STB и NSSI у подростков. Было проанализировано 47 статей (STB=27; NSSI=20), причем 63% статей STB и 45% статей NSSI были опубликованы за предыдущие 3 года. Исследование структурной магнитно-резонансной томографии демонстрирует уменьшение

объёма вентральной префронтальной и орбитофронтальной коры у молодых людей, сообщающих о STB. Имеется уменьшенный объём передней поясной коры, проявляющийся и при STB и NSSI. Что касается функциональных изменений, притупленная активация полосатого тела может характеризовать молодежь с STB и NSSI, а у лиц, инициирующих и пытающихся совершить суицид, снижено лобно-лимбическое взаимодействие. Результаты функциональной связи показывают, что у лиц, наносящих себе повреждения, наблюдаются лобно-лимбические изменения. Вместе суицидальное и несуицидальное поведение связано с нисходящими и восходящими нейронными изменениями, которые могут поставить под угрозу системы подхода, избегания и регуляции.

На данный момент можно сделать вывод, что не существует определенного нейронного маркера суицидальных мыслей и поведения (STB) или несуицидального самоповреждения (NSSI), имеются лишь единичные исследования с помощью МРТ и фМРТ, данные которых противоречивы. По сравнению со взрослыми исследования среди молодежи ещё более ограничены. В будущем необходимы новые лонгитюдные исследования нейробиологических особенностей, с более крупными и хорошо охарактеризованными выборками, особенно те, которые включают оценку амбулаторных больных.

Влияние средств массовой информации.

Что касается распространения NSSI по всему миру, то использование интернета и особенно социальных сетей вызывает все больший интерес у исследователей для понимания распространения контента NSSI.

Стоит повторить, что по сообщениям, опыт «свидетеля» в наблюдении за самоповреждением другого человека может являться триггером для обращения к такому поведению [15], первоначальное участие в NSSI может сильно повлиять на социальное заражение (т. е. друзья или знакомые, участвующие в NSSI, или подвергающиеся воздействию NSSI в средствах массовой информации, особенно в интернете), в то время как продолжение NSSI, скорее всего, связано с внутриличностными функциями. [69].

Социальные сети являются важным средством для социального взаимодействия, особенно среди подростков, причем «Instagram» является самой популярной платформой в этой возрастной группе в мире (на данный момент запрещена деятельность американской транснациональной холдинговой компании Meta Platforms Inc. по реализации продуктов – социальных сетей Facebook и Instagram на территории РФ по основаниям осуществления экстремистской деятельности.). Фотографии и сообщения о членовредительстве часто можно увидеть в публикациях подростков в социальной сети [70]. Чаще всего на фотографиях изображались раны, полученные в результате порезов на руках или ногах, и они оценивались как травмы лёгкой или средней степени тяжести. Изображения с увеличивающейся степенью ранения и изображения нескольких методов NSSI вызвали повышенное количество комментариев. Большинство комментариев были нейтральными или сочувствующими, некоторые предлагали помощь, лишь немногие комментарии были враждебными. Снимки в основном публиковались в вечерние часы, с небольшим пиком ранним утром. Несмотря на то, что

по воскресеньям был небольшой пик публикации фотографий, публикации были довольно равномерно распределены по неделе.

Опираясь на имеющиеся данные, исследователи выдвинули гипотезу о том, что просмотр этого контента может быть риском членовредительства и самоубийства для уязвимых групп населения. Коллектив авторов [15] проверил эту гипотезу с помощью двухэтапного панельного опроса молодых людей в США. Анализ показал, что просмотр публикаций с членовредительством в «Instagram» (проект Meta Platforms Inc., деятельность которой в России запрещена) был связан с суицидальными мыслями, членовредительством и эмоциональными расстройствами, даже с учётом воздействия других источников информации с аналогичным содержанием. Как и предполагалось, воздействие самоповреждений в «Instagram» во время первой волны исследования проспективно предсказывало результаты, связанные с членовредительством и суицидом, во второй волне через 1 месяц. Эти результаты свидетельствуют о том, что такое воздействие может привести к заражению уязвимых пользователей и подтверждаются публикациями других исследователей [71,72].

В анализе базы данных «Yahoo!» было показано, что большинство вопросов, связанных с самоповреждениями (30,6%), были опубликованы с намерением получить помощь, что гипотетически объясняет причины размещения такого контента. Эта гипотеза подтверждается недавним исследованием, в котором утверждается, что треть молодых людей (от 14 до 25 лет) с эпизодами аутоагрессивного поведения сообщили об обращении за помощью в Интернете [69,73].

Вызывает беспокойство романтизация аутоагрессии, суицидов и других психических расстройств в литературе и искусстве, что может негативно влиять на развитие и состояние молодых людей [74].

Возможности и проблемы регулирования Интернета для предотвращения членовредительства и самоубийств в своей работе освещают Morrissey J. и соавт. [75] в контексте обсуждения нового закона о регулировании информационного пространства сети интернет. Вопросы регулирования становятся все более актуальными, в том числе на фоне сообщений о широко распространённых онлайн-сообществах, пропагандирующих суицид [76], а также отдельных сообщениях о целенаправленных зловерных действиях неустановленных лиц в сети интернет, направленных на подстрекание к агрессии к окружающим либо аутоагрессии [77].

Таким образом, онлайн-активность относительно несуицидального аутоагрессивного поведения можно с оговорками рассматривать как полезную (например, снижение социальной изоляции, получение поддержки для выздоровления, уменьшение побуждений к самоповреждению), но нельзя отрицать факторы способствующие распространению НССП (например, запуск побуждений к самоповреждению, социальное усиление) [71,78,79].

Заключение

Таким образом, поведение аутоагрессивного характера, самоповреждающее поведение, и несуицидальные

самоповреждения в настоящее время — явления, которые широко распространены среди молодых людей и подростков и тесно связаны с истинными попытками суицида [80]. Исследователи отмечают увеличение числа самоповреждений в последние годы, что зачастую вызывает необратимые последствия, негативно влияющие на психологическое благополучие и физическое здоровье. Следует отметить, что масштабных исследований самоповреждений в нашей стране недостаточно.

По имеющимся представлениям, основой развития несуицидального самоповреждающего поведения является эмоциональная дисрегуляция. Однако анализ литературы показывает, что самоповреждение также характеризуется разной степенью выраженности и разнообразием психопатологической симптоматики, расстройствами, которые не исключают друг друга, а также коморбидными состояниями, которые могут существовать одновременно. Функции самоагрессии могут эволюционировать со временем.

Факторы риска НССП подростков логически целесообразно разделить на внешние (факторы среды, психосоциальные факторы) и внутренние (демографические, личностные, нейробиологические).

Внутренние существенные факторы риска NSSI

- Демографические факторы риска:
 - женский пол;
 - подростковый возраст;
 - одиночество.
- Психические расстройства/симптомы/личностные факторы:
 - тревожные расстройства;
 - депрессия и депрессивные симптомы;
 - безнадёжность;
 - агрессия, экстернализация поведенческих отклонений;
 - расстройство личности;
 - расстройства пищевого поведения;
 - интернализация поведенческих аномалий;
 - проблемы эмоциональной регуляции;
 - алекситимия;
 - злоупотребление психоактивными веществами;
 - сексуальная ориентация.

Внешние существенные факторы риска NSSI

- Семейные факторы риска:
 - психический стресс, затрагивающий одного или обоих родителей;
 - конфликт между родителями;
 - конфликт в детско-родительских отношениях.
- Насилие и физическое насилие в детстве:
 - физическое пренебрежение и жестокое обращение;
 - эмоциональное пренебрежение и жестокое обращение;
 - сексуальное насилие;
 - посттравматическое стрессовое расстройство.
- Социальное заражение:
 - опыт NSSI в окружении;
 - социальные сети и их влияние.

В настоящее время имеется сложность в оценке вклада факторов риска и их иерархии в развитии НССП. Неясно, точно ли наблюдаемые оценки риска отражают силу фактора риска в этих различных категориях. Необходимы дополнительные исследования факторов риска NSSI, чтобы лучше оценить величины факторов риска и их прогностическую значимость. Наиболее достоверным фактором риска с максимальным вкладом указывается имеющийся опыт NSSI и наличие суицидальных мыслей и попыток в анамнезе

Подростковый возраст, женский пол, социальные или медицинские контакты с NSSI, алекситимия, депрессивные расстройства, неспецифические расстройства поведения и эмоций, издевательства и неблагоприятные детские переживания, такие как эмоциональное насилие или пренебрежение, по-видимому, являются основными факторами риска развития NSSI.

В то же время отмечается взаимосвязь между проявлениями расстройств личности и расстройств пищевого поведения и самоповреждениями. По всей видимости

имеются общие механизмы развития данных патологических проявлений.

Результаты нейробиологических исследований указывают на аномалии в оси НРА, эндогенной опиоидной системе, а также на нейронную обработку эмоционально, социально или физически неблагоприятных стимулов. Нейробиологические исследования NSSI в основном обращаются к литературе о взрослых. Многие взрослые пациенты испытывают гипоалгезию или анальгезию во время NSSI и подавление лимбических областей после болевых раздражителей. Однако результаты, полученные для подростков, до сих пор были противоречивыми и ощущается нехватка данных.

Растет количество публикаций, описывающих влияние социальных сетей и массмедиа на психическое здоровье подростков. Увеличивается распространённость аутоагрессии и самоповреждающего поведения среди молодежи благодаря вовлечению подростков в обмен опытом НССП через социальные сети.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nock MK. Self-injury. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:339-63. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.121208.131258>
2. McManus S, Gunnell D, Cooper C, Bebbington PE, Howard LM, et al. Prevalence of non-suicidal self-harm and service contact in England, 2000-14: repeated cross-sectional surveys of the general population. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(7):573-581. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30188-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30188-9)
3. Wolff JC, Thompson E, Thomas SA, Nesi J, Bettis AH, et al. Emotion dysregulation and non-suicidal self-injury: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry.* 2019;59:25-36. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.03.004>
4. Campos AI, Verweij KJH, Statham DJ, Madden PAF, Maciejewski DE, et al. Genetic aetiology of self-harm ideation and behaviour. *Sci Rep.* 2020;10(1):9713. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66737-9>
5. Russell AE, Hemani G, Jones HJ, Ford T, Gunnell D, et al. An exploration of the genetic epidemiology of non-suicidal self-harm and suicide attempt. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):207. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03216-z>
6. Oktan V. Self-Harm Behaviour in Adolescents: Body Image and Self-Esteem. *Journal of Psychologists and Counsellors in Schools.* 2017;27(2):177-189. <https://doi.org/10.1017/jgc.2017.6>
7. Lengel GJ, Ammerman BA, Washburn JJ. Clarifying the Definition of Nonsuicidal Self-Injury. *Crisis.* 2022;43(2):119-126. <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000764>
8. Valencia J, Sinambela F. The Relationship Between Self-Harm Behavior, Personality, and Parental Separation: A Systematic Literature Review. *Proceedings of the International Conference on Psychological Studies (ICPSYCHE 2020).* 2021. <https://doi.org/10.2991/assehr.k.210423.002>
9. Brown RC, Heines S, Witt A, Braehler E, Fegert JM, et al. The impact of child maltreatment on non-suicidal self-injury: data from a representative sample of the general population. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):181. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1754-3>
10. Ammerman BA, Jacobucci R, Kleiman EM, Muehlenkamp JJ, McCloskey MS. Development and validation of empirically derived frequency criteria for NSSI disorder using exploratory data mining. *Psychol Assess.* 2017;29(2):221-231. <https://doi.org/10.1037/pas0000334>
11. Kiekens G, Claes L. Non-Suicidal Self-Injury and Eating Disordered Behaviors: An Update on What We Do and Do Not Know. *Curr Psychiatry Rep.* 2020;22(12):68. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01191-y>
12. Muehlenkamp JJ, Takakuni S, Brausch AM, Peyerl N. Behavioral functions underlying NSSI and eating disorder behaviors. *J Clin Psychol.* 2019;75(7):1219-1232. <https://doi.org/10.1002/jclp.22745>
13. Wang SB, Pisetsky EM, Skutch JM, Fruzzetti AE, Haynos AF. Restrictive eating and nonsuicidal self-injury in a nonclinical sample: Co-occurrence and associations with emotion dysregulation and interpersonal problems. *Compr Psychiatry.* 2018;82:128-132. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.02.005>
14. Witt KG, Hetrick SE, Rajaram G, Hazell P, Taylor Salisbury TL, et al. Psychosocial interventions for self-harm in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4(4):CD013668. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013668.pub2>
15. Arendt F, Scherr S, Romer D. Effects of exposure to self-harm on social media: Evidence from a two-wave panel study among young adults. *New Media & Society.* 2019;21(11-12):2422-2442. <https://doi.org/10.1177/1461444819850106>
16. Hetrick SE, Subasinghe A, Anglin K, Hart L, Morgan A, Robinson J. Understanding the Needs of Young People Who Engage in Self-Harm: A Qualitative Investigation. *Front Psychol.* 2020;10:2916. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02916>
17. Frey LM, Higgins GE, Fulginiti A. Testing the psychometric properties of the self-harm and suicide disclosure scale. *Psychiatry Res.* 2018;270:134-142. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.016>
18. Hatzopoulos K, Boyes M, Hasking P. Relationships between dimensions of emotional experience, rumination, and nonsuicidal self-injury: An application of the Emotional Cascade Model. *J Clin Psychol.* 2022;78(4):692-709. <https://doi.org/10.1002/jclp.23247>
19. Waals L, Baetens I, Rober P, Lewis S, Van Parys H, et al.

- The NSSI Family Distress Cascade Theory. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2018;12:52.
<https://doi.org/10.1186/s13034-018-0259-7>
20. Dawkins JC, Hasking PA, Boyes ME, Greene D, Passchier C. Applying a cognitive-emotional model to nonsuicidal self-injury. *Stress Health*. 2019;35(1):39-48.
<https://doi.org/10.1002/smi.2837>
 21. Hooley JM, Franklin JC. Why Do People Hurt Themselves? A New Conceptual Model of Nonsuicidal Self-Injury. *Clinical Psychological Science*. 2018;6(3):428-451.
<https://doi.org/10.1177/2167702617745641>
 22. Сирота Н.А., Московченко Д.В., Ялтонский В.М., Макарова И.А., Ялтонская А.В. Когнитивная терапия депрессивных руминаций. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(1-2):62-68.
Sirota N.A., Moskovchenko D.V., Yaltonsky V.M., Makarova I.A., Yaltonskaya A.V. Cognitive therapy of depressive rumination. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(1-2):62-68. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/jnevro20191191262>
 23. Johnson SL, Robison M, Anvar S, Swerdlow BA, Timpano KR. Emotion-related impulsivity and rumination: Unique and conjoint effects on suicidal ideation, suicide attempts, and nonsuicidal self-injury across two samples. *Suicide Life Threat Behav*. 2022;52(4):642-654.
<https://doi.org/10.1111/sltb.12849>
 24. NEFF K. The Development and Validation of a Scale to Measure Self-Compassion. *Self and Identity*. 2003;2(3):223-250.
<https://doi.org/10.1080/15298860309027>
 25. Hasking P, Boyes ME, Finlay-Jones A, McEvoy PM, Rees CS. Common Pathways to NSSI and Suicide Ideation: The Roles of Rumination and Self-Compassion. *Arch Suicide Res*. 2019;23(2):247-260.
<https://doi.org/10.1080/13811118.2018.1468836>
 26. Buelens T, Luyckx K, Gandhi A, Kiekens G, Claes L. Non-Suicidal Self-Injury in Adolescence: Longitudinal Associations with Psychological Distress and Rumination. *J Abnorm Child Psychol*. 2019;47(9):1569-1581.
<https://doi.org/10.1007/s10802-019-00531-8>
 27. Haywood S, Hasking P, Boyes M. We have so much in common: Does shared variance between emotion-related constructs account for relationships with self-injury? *Journal of Affective Disorders Reports*. 2022;8:100332.
<https://doi.org/10.1016/j.jadr.2022.100332>
 28. Cerutti R, Zuffianò A, Spensieri V. The Role of Difficulty in Identifying and Describing Feelings in Non-Suicidal Self-Injury Behavior (NSSI): Associations With Perceived Attachment Quality, Stressful Life Events, and Suicidal Ideation. *Front Psychol*. 2018;9:318.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00318>
 29. Miller M, Redley M, Wilkinson PO. A Qualitative Study of Understanding Reasons for Self-Harm in Adolescent Girls. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3361.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18073361>
 30. Wester K, Trepal H, King K. Nonsuicidal Self-Injury: Increased Prevalence in Engagement. *Suicide Life Threat Behav*. 2018;48(6):690-698.
<https://doi.org/10.1111/sltb.12389>
 31. Serra M, Presicci A, Quaranta L, Caputo E, Achille M, et al. Assessing Clinical Features of Adolescents Suffering from Depression Who Engage in Non-Suicidal Self-Injury. *Children (Basel)*. 2022;9(2):201.
<https://doi.org/10.3390/children9020201>
 32. Dillahun AK, Feldman DA, Thomas LR, Farstead BW, Frandsen SB, et al. Self-Injury in Adolescence Is Associated with Greater Behavioral Risk Avoidance, Not Risk-Taking. *J Clin Med*. 2022;11(5):1288.
<https://doi.org/10.3390/jcm11051288>
 33. Vergara GA, Stewart JG, Cosby EA, Lincoln SH, Auerbach RP. Non-Suicidal self-injury and suicide in depressed Adolescents: Impact of peer victimization and bullying. *J Affect Disord*. 2019;245:744-749.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.084>
 34. Wan Y, Chen R, Ma S, McFeeters D, Sun Y, et al. Associations of adverse childhood experiences and social support with self-injurious behaviour and suicidality in adolescents. *Br J Psychiatry*. 2019;214(3):146-152.
<https://doi.org/10.1192/bjp.2018.263>
 35. Otten D, Ernst M, Tibubos AN, Brähler E, Fleischer T, et al. Does social support prevent suicidal ideation in women and men? Gender-sensitive analyses of an important protective factor within prospective community cohorts. *J Affect Disord*. 2022;306:157-166.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.03.031>
 36. Sheehy K, Noureen A, Khaliq A, Dhingra K, Husain N, et al. An examination of the relationship between shame, guilt and self-harm: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2019;73:101779.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2019.101779>
 37. Burke TA, Piccirillo ML, Moore-Berg SL, Alloy LB, Heimberg RG. The stigmatization of nonsuicidal self-injury. *J Clin Psychol*. 2019;75(3):481-498.
<https://doi.org/10.1002/jclp.22713>
 38. Stänicke L, Haavind H, Gullestad S. How Do Young People Understand Their Own Self-Harm? A Meta-synthesis of Adolescents' Subjective Experience of Self-Harm. *Adolescent Research Review*. 2018;3(2):173-191.
<https://doi.org/10.1007/S40894-018-0080-9>
 39. Peel-Wainwright KM, Hartley S, Boland A, Rocca E, Langer S, Taylor PJ. The interpersonal processes of non-suicidal self-injury: A systematic review and meta-synthesis. *Psychol Psychother*. 2021;94(4):1059-1082.
<https://doi.org/10.1111/papt.12352>
 40. Taylor PJ, Jomar K, Dhingra K, Forrester R, Shahmalak U, Dickson JM. A meta-analysis of the prevalence of different functions of non-suicidal self-injury. *J Affect Disord*. 2018;227:759-769. Erratum in: *J Affect Disord*. 2019;259:440. PMID: 29689691.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.073>
 41. Hankin BL, Abela JR. Nonsuicidal self-injury in adolescence: prospective rates and risk factors in a 2½ year longitudinal study. *Psychiatry Res*. 2011;186(1):65-70.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.07.056>
 42. Lereya ST, Copeland WE, Costello EJ, Wolke D. Adult mental health consequences of peer bullying and maltreatment in childhood: two cohorts in two countries. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(6):524-31.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00165-0)
 43. Wang X, Xie R, Ding W, Jiang M, Kayani S, Li W. You Hurt Me, so I Hurt Myself and Others: How Does Childhood Emotional Maltreatment Affect Adolescent Violent Behavior and Suicidal Ideation? *J Interpers Violence*. 2022;37(23-24):NP22647-NP22672.
<https://doi.org/10.1177/08862605211072177>
 44. Liu RT, Scopelliti KM, Pittman SK, Zamora AS. Childhood maltreatment and non-suicidal self-injury: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(1):51-64.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30469-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30469-8)
 45. De Luca L, Giletta M, Menesini E, Prinstein MJ. Reciprocal associations between peer problems and non-suicidal self-injury throughout adolescence. *J Child Psychol Psychiatry*. 2022;63(12):1486-1495.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.13601>

46. Victor SE, Hipwell AE, Stepp SD, Scott LN. Parent and peer relationships as longitudinal predictors of adolescent non-suicidal self-injury onset. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2019;13:1.
<https://doi.org/10.1186/s13034-018-0261-0>
47. Klonsky ED, Moyer A. Childhood sexual abuse and non-suicidal self-injury: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008;192(3):166-70.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.030650>
48. Kaess M, Parzer P, Mattern M, Plener PL, Bifulco A, et al. Adverse childhood experiences and their impact on frequency, severity, and the individual function of nonsuicidal self-injury in youth. *Psychiatry Res*. 2013;206(2-3):265-72.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.10.012>
49. Ranning A, Madsen T, Hawton K, Nordentoft M, Erlangsen A. Transgenerational concordance in parent-to-child transmission of suicidal behaviour: a retrospective, nationwide, register-based cohort study of 4419642 individuals in Denmark. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(5):363-374.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00042-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00042-6)
50. Mendez I, Sintes A, Pascual JC, Puntí J, Lara A, et al. Borderline personality traits mediate the relationship between low perceived social support and non-suicidal self-injury in a clinical sample of adolescents. *J Affect Disord*. 2022;302:204-213.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.065>
51. Benton TD. Suicide and Suicidal Behaviors Among Minoritized Youth. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2022;31(2):211-221.
<https://doi.org/10.1016/j.chc.2022.01.002>
52. Liu RT, Sheehan AE, Walsh RFL, Sanzari CM, Cheek SM, Hernandez EM. Prevalence and correlates of non-suicidal self-injury among lesbian, gay, bisexual, and transgender individuals: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2019;74:101783.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2019.101783>
53. Garcia Nuñez D, Raible-Destan N, Hepp U, Kupferschmid S, Ribeaud D, et al. Suicidal ideation and self-injury in LGB youth: a longitudinal study from urban Switzerland. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2022;16(1):21.
<https://doi.org/10.1186/s13034-022-00450-5>
54. Hartig A, Voss C, Herrmann L, Fahrenkrug S, Bindt C, Becker-Hebly I. Suicidal and nonsuicidal self-harming thoughts and behaviors in clinically referred children and adolescents with gender dysphoria. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2022;27(3):716-729.
<https://doi.org/10.1177/13591045211073941>
55. Reitz S, Kluetsch R, Niedtfeld I, Knorz T, Lis S, et al. Incision and stress regulation in borderline personality disorder: neurobiological mechanisms of self-injurious behaviour. *Br J Psychiatry*. 2015;207(2):165-72.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.153379>
56. Nater UM, Bohus M, Abbuzzese E, Ditzen B, Gaab J, et al. Increased psychological and attenuated cortisol and alpha-amylase responses to acute psychosocial stress in female patients with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(10):1565-72.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.06.002>
57. Beauchaine TP, Crowell SE, Hsiao RC. Post-dexamethasone cortisol, self-inflicted injury, and suicidal ideation among depressed adolescent girls. *J Abnorm Child Psychol*. 2015;43(4):619-32.
<https://doi.org/10.1007/s10802-014-9933-2>
58. Reichl C, Heyer A, Brunner R, Parzer P, Völker JM, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, childhood adversity and adolescent nonsuicidal self-injury. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;74:203-211.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.09.011>
59. Kaess M, Hille M, Parzer P, Maser-Gluth C, Resch F, Brunner R. Alterations in the neuroendocrinological stress response to acute psychosocial stress in adolescents engaging in nonsuicidal self-injury. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(1):157-61.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.05.009>
60. Groschwitz RC, Plener PL, Groen G, Bonenberger M, Abler B. Differential neural processing of social exclusion in adolescents with non-suicidal self-injury: An fMRI study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;255:43-9.
<https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2016.08.001>
61. Plener PL, Bubalo N, Fladung AK, Ludolph AG, Lulé D. Prone to excitement: adolescent females with Non-suicidal self-injury (NSSI) show altered cortical pattern to emotional and NSS-related material. *Psychiatry Res*. 2012;203(2-3):146-52.
<https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2011.12.012>
62. Hankin BL, Barrocas AL, Young JF, Haberstick B, Smolen A. 5-HTTLPR $\times$ interpersonal stress interaction and nonsuicidal self-injury in general community sample of youth. *Psychiatry Res*. 2015;225(3):609-12.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.037>
63. Ludäscher P, von Kalckreuth C, Parzer P, Kaess M, Resch F, et al. Pain perception in female adolescents with borderline personality disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(3):351-7.
<https://doi.org/10.1007/s00787-014-0585-0>
64. Osuch E, Ford K, Wrath A, Bartha R, Neufeld R. Functional MRI of pain application in youth who engaged in repetitive non-suicidal self-injury vs. psychiatric controls. *Psychiatry Res*. 2014;223(2):104-12.
<https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2014.05.003>
65. Franklin JC, Lee KM, Hanna EK, Prinstein MJ. Feeling worse to feel better: pain-offset relief simultaneously stimulates positive affect and reduces negative affect. *Psychol Sci*. 2013;24(4):521-9.
<https://doi.org/10.1177/0956797612458805>
66. Walker JH, Venta A, Bechelli J, Brewer TM, Boisvert D, et al. Testing the role of inflammation in the relation of childhood maltreatment and suicidal ideation among young adults. *J Clin Psychol*. 2022;78(12):2484-2496.
<https://doi.org/10.1002/jclp.23347>
67. Dimick MK, Hird MA, Sultan AA, Mitchell RHB, Sinyor M, et al. Resting-state functional connectivity indicators of risk and resilience for self-harm in adolescent bipolar disorder. *Psychol Med*. 2022;1-10.
<https://doi.org/10.1017/S0033291721005419>. Epub ahead of print
68. Auerbach RP, Pagliaccio D, Allison GO, Alqueza KL, Alonso MF. Neural Correlates Associated With Suicide and Nonsuicidal Self-injury in Youth. *Biol Psychiatry*. 2021;89(2):119-133.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.002>
69. Bowes L, Carnegie R, Pearson R, Mars B, Biddle L, et al. Risk of depression and self-harm in teenagers identifying with goth subculture: a longitudinal cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(9):793-800.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00164-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00164-9)
70. Brown RC, Fischer T, Goldwirth AD, Keller F, Young R, Plener PL. #cutting: Non-suicidal self-injury (NSSI) on Instagram. *Psychol Med*. 2018;48(2):337-346.
<https://doi.org/10.1017/S0033291717001751>
71. Arendt F, Markiewicz A, Scherr S. Investigating Suicide-Related Subliminal Messages on Instagram. *Crisis*. 2021;42(4):263-269.
<https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000717>

72. Marchant A, Hawton K, Burns L, Stewart A, John A. Impact of Web-Based Sharing and Viewing of Self-Harm-Related Videos and Photographs on Young People: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2021;23(3):e18048. <https://doi.org/10.2196/18048>
73. Jarvi S, Jackson B, Swenson L, Crawford H. The impact of social contagion on non-suicidal self-injury: a review of the literature. *Arch Suicide Res*. 2013;17(1):1-19. <https://doi.org/10.1080/13811118.2013.748404>
74. Scalvini M. 13 Reasons Why: can a TV show about suicide be 'dangerous'? What are the moral obligations of a producer? *Media, Culture & Society*. 2020;42(7-8):1564-1574. <https://doi.org/10.1177/0163443720932502>
75. Morrissey J, Kennedy L, Grace L. The Opportunities and Challenges of Regulating the Internet for Self-Harm and Suicide Prevention. *Crisis*. 2022;43(2):77-82. <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000853>
76. Sumner SA, Galik S, Mathieu J, Ward M, Kiley T, et al. Temporal and Geographic Patterns of Social Media Posts About an Emerging Suicide Game. *J Adolesc Health*. 2019;65(1):94-100. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.12.025>
77. Darin E. Clinical Case of Organic Pseudopsychopathic Disorder in a Teenager in Terms of Differential Diagnostics with Childhood Schizophrenia. *Current Psychiatry Research and Reviews*. 2021;17(1):57-64. <https://doi.org/10.2174/2666082217666210208201756>
78. Lavis A, Winter R. #Online harms or benefits? An ethnographic analysis of the positives and negatives of peer-support around self-harm on social media. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020;61(8):842-854. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13245>
79. Picardo J, McKenzie SK, Collings S, Jenkin G. Suicide and self-harm content on Instagram: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238603. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238603>
80. Mars B, Heron J, Klonsky ED, Moran P, O'Connor RC, et al. Predictors of future suicide attempt among adolescents with suicidal thoughts or non-suicidal self-harm: a population-based birth cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(4):327-337. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30030-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30030-6)

Информация об авторах

Дарьин Евгений Владимирович, врач психиатр, заведующий отделением № 6, Специализированная психоневрологическая больница, Краснодарский край, Выселковский район, пос. Заречный, Россия; darineugene@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3486-3886>.

Зайцева Ольга Геннадиевна, к.м.н. доцент кафедры психиатрии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; olga_zaitseva@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5029-1577>.

Вклад авторов:

Е.В. Дарьин — разработка дизайна исследования, получение, анализ данных и их интерпретация, написание черновика статьи, существенная переработка её важного научного и интеллектуального содержания, написание чистовика статьи, окончательное утверждение версии для публикации, согласие нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

О.Г. Зайцева — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, существенная переработка её важного научного и интеллектуального содержания, окончательное утверждение версии для публикации, согласие нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Конфликтов интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Evgeny V. Darin, Head of Psychiatric Department #6 Doctor psychiatrist. Specialized Neuropsychiatric Hospital, pos.Zarechny, Vyselkovsky District, Krasnodar Region, Russia; darineugene@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3486-3886>.

Olga G Zaitseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Psychiatry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; olga_zaitseva@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5029-1577>.

Authors' contribution:

E.V. Darin — development of the research design, obtaining, analyzing data, and their interpretation, writing a draft of an article, significant revision of its important scientific and intellectual content, writing a clean copy of the article, final approval of the version for publication, agreement to be responsible for all aspects of the work and ensure appropriate consideration and resolution of issues related to with precision and conscientiousness in all parts of the work.

O.G. Zaitseva — significant contribution to the concept and design of the study, significant revision of its important scientific and intellectual content, final approval of the version for publication, agreement to be responsible for all aspects of the work and to ensure appropriate consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of all parts of the work.

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 06.08.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 21.09.2022

Принята к публикации / Accepted: 26.09.2022

Оригинальная статья

УДК 616-008.1

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-24-30>

Бальнеотерапия синдрома боли в эпигастрии: значение мотилина в реализации терапевтического эффекта

А.Е. Шкляев, Д.Д. Казарин, О.А. Григорьева

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Даниил Дмитриевич Казарин, ddkazarin@mail.ru

Аннотация. Цель: изучение механизма действия маломинерализованной сульфатно-хлоридно-натриевой минеральной воды на клиническую картину и моторную функцию желудка у пациентов с синдромом боли в эпигастрии (СБЭ) на примере регуляторного пептида мотилина. **Материалы и методы:** обследовано 113 человек, средний возраст — $22,3 \pm 0,21$ года. В группу наблюдения (57 человек) вошли лица с функциональной диспепсией в варианте синдрома боли в эпигастрии, в группу сравнения — практически здоровые лица (56 человек). Был применен метод анкетирования по опроснику Gastrointestinal Symptom Rating Scale, метод ИФА — для определения концентрации мотилина в крови. Минеральная вода в объеме 200 мл принималась однократно обеими группами пациентов, пациенты с СБЭ дополнительно получали курсовой прием. **Результаты:** у лиц с синдромом боли в эпигастрии превалирует клиника абдоминальной боли. Курсовой прием минеральной воды обеспечивает положительную клиническую динамику, подтвержденную уменьшением синдромов поражения верхних отделов ЖКТ. Однократный и курсовой прием минеральной воды обеспечивает стойкое повышение уровня мотилина при функциональной диспепсии. **Заключение:** пациенты, страдающие функциональной диспепсией в варианте синдрома боли в эпигастрии, имеют стойкие нарушения секреции мотилина по сравнению со здоровыми лицами. Стимуляция желудка на модели питьевого теста показала неадекватность изменений уровня этого гормона. Как однократный, так и курсовой приём маломинерализованной сульфатно-хлоридно-натриевой минеральной воды способствуют повышению концентрации мотилина, что следует рассматривать как физический адаптогенный фактор, приводящий к стойкому упорядочению функциональных взаимосвязей организма.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, бальнеотерапия, мотилин

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Григорьева О.А. Бальнеотерапия синдрома боли в эпигастрии: значение мотилина в реализации терапевтического эффекта. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):24-30. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-24-30

Balneotherapy of epigastric pain syndrome: the meaning of motilin in the implementation of the therapeutic effect

A.E. Shklyayev, D.D. Kazarin, O.A. Grigoreva

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Corresponding author: Daniil D. Kazarin, ddkazarin@mail.ru

Annotation. Objective: to study the mechanism of action of low-mineralized sulfate-chloride-sodium mineral water on the clinical picture and motor function of the stomach in patients with epigastric pain syndrome using the regulatory peptide motilin as an example. **Materials and methods:** 113 people of both sexes were examined, the average age was 22.3 ± 0.21 years. The observation group (57 people) included individuals with functional dyspepsia in the variant of epigastric pain syndrome, the comparison group included practically healthy individuals (56 people). The questionnaire method was used according to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale questionnaire; ELISA method for determining the concentration of motilin in the blood. Mineral water in a volume of 200 ml was taken once by both groups of patients, patients with EPS additionally received a course. **Results:** in persons with epigastric pain syndrome, abdominal pain prevails. The course intake of mineral water provides a positive clinical trend, confirmed by a decrease in the syndromes of lesions of the upper gastrointestinal tract. A single and course intake of mineral water provides a stable increase in the level of motilin in functional dyspepsia. **Conclusion:** patients suffering from functional dyspepsia in the variant of epigastric pain syndrome have persistent disorders of motilin secretion compared with healthy individuals. Stimulation of the stomach on a drinking test model showed inadequacy of changes in the level of this hormone. Both a single and a course intake of low-mineralized sulfate-chloride-sodium mineral water contributes to an increase in the concentration of motilin, which should be considered as a physical adaptogenic factor leading to a stable ordering of the body's functional relationships.

Keywords: functional dyspepsia, balneotherapy, motilin

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Grigoreva O.A. Balneotherapy of epigastric pain syndrome: the meaning of motilin in the implementation of the therapeutic effect. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):24-30. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-24-30

Введение

Согласно Римским критериям IV, функциональная диспепсия (ФД) определяется как комплекс симптомов, включающий боль и жжение в эпигастриальной области (от 60 до 70%), чувство вздутия живота после еды (80%), раннее насыщение (от 60 до 70%), ощущение переполнения в эпигастриальной области (80%), тошноту (60%) и рвоту (40%) в течение трёх и более месяцев на протяжении не менее чем 6 месяцев. При этом отсутствуют убедительные доказательства наличия органической патологии со стороны верхних отделов ЖКТ, по данным эндоскопических и гистологических методов исследования. Кроме того, для исключения наличия синдрома раздраженного кишечника не должно быть признаков того, что симптомы диспепсии облегчаются при дефекации или ассоциированы с нарушениями стула [1]. Только в 20–30% удастся выявить «органическое» заболевание, которое полностью объясняет наличие подобной симптоматики [2]. Огромную сложность представляет и клиническая интерпретация диспепсии, по которой нельзя убедительно разграничить функциональные проявления заболевания и органические нарушения [3]

Функциональная диспепсия — крайне распространённая проблема современного здравоохранения и служит причиной 4–5% всех обращений к врачам общей практики [4]. В проспективном международном гастроэнтерологическом обсервационном исследовании DIGEST опрос более 5500 человек показал, что около трети лиц, не имевших какой-либо установленной патологии со стороны ЖКТ, сообщало о наличии у них симптомов диспепсии [5]. Выраженность клинических проявлений ФД и характерное для заболевания хроническое течение оказывают существенное влияние на качество жизни больных, а также сопряжены с прямыми и косвенными экономическими затратами как непосредственно на лечение, так и на меры социальной поддержки в периоды временной утраты трудоспособности [6].

Патогенез ФД является результатом комплексного взаимодействия ряда патологических факторов, к которым относят нарушение эвакуаторной функции, расстройства релаксационной аккомодации [7], нервно-мышечную дисфункцию желудка [8], висцеральную гиперчувствительность к растяжению и прочим факторам (секреции соляной кислоты, приему пищевых продуктов, лекарственных препаратов и др.) [6,9,10]. Феномену висцеральной гиперчувствительности в последние годы уделяется пристальное внимание. В ряде исследований наглядно продемонстрирована повышенная чувствительность к растяжению проксимального отдела желудка у пациентов с ФД [11,12,13].

Значимую роль в формировании функциональной диспепсии играет и взаимодействие гормональных регуляторов ЖКТ: так, релаксацию проксимального сегмента желудка обеспечивают холецистокинин, секретин,

вазоактивный кишечный полипептид, гастрин, соматостатин, дофамин, гастрин-высвобождающий пептид, глюкагон и бомбезин, а прокинетический гормон мотилин увеличивает тонус мышц [14]. Физиологическое действие мотилина позволяет предположить важную роль нарушений его секреции в формировании синдрома боли в эпигастрии (СБЭ) при ФД. Имеются данные о повышенной чувствительности слизистой оболочки желудка пациентов с ФД к соляной кислоте с одновременным повышением её концентрации у части пациентов [15], что в сочетании с висцеральной гиперчувствительностью значительно способствует проявлениям СБЭ — болям и/или жжению в эпигастриальной области. Мотилин как регулятор моторики, с одной стороны, способствует физиологическому опорожнению желудка, а с другой — стимулирует HCl-независимую секрецию пепсина главными клетками слизистой оболочки желудка [16]. Таким образом, недостаточное регуляторное действие мотилина может способствовать застою пищи в просвете желудка, замедленному расщеплению белков, конкордантному повышению концентрации HCl и появлению либо усилению симптоматики СБЭ.

Лечение больных с ФД строится по традиционному для пациентов с патологией ЖКТ плану. Помимо медикаментозной терапии важная роль отводится модификации образа жизни, диетическим рекомендациям, а в случае необходимости — коррекции психоэмоционального статуса [6]. В качестве медикаментозной терапии предпочтение отдается антисекреторным препаратам в случае синдрома боли в эпигастриальной области, прокинетикам — при формировании постпрандиального дистресс-синдрома [17]. Одним из перспективных вариантов повышения эффективности терапии ФД в настоящее время является применение лечебно-столовых минеральных вод (МВ) [18]. Исследованиями ряда авторов подтверждена клиническая эффективность использования МВ в терапии хронических заболеваний гастродуоденальной зоны [19,20,21].

Цель исследования — изучить механизм действия маломинерализованной сульфатно-хлоридно-натриевой минеральной воды на клиническую картину и моторную функцию желудка у пациентов с синдромом боли в эпигастрии на примере регуляторного пептида мотилина.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 113 человек (две группы), средний возраст — $22,3 \pm 0,21$ года. В группу наблюдения (57 человек) вошли лица с функциональной диспепсией в варианте синдрома боли в эпигастрии, диагностированного согласно Римским критериям IV, в группу сравнения — практически здоровые лица (56 человек). Выраженность симптомов поражения верхних отделов ЖКТ определялись с помощью опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). Концентрация мотилина

Таблица / Table 1

Химический состав питьевой минеральной воды санатория «Металлург» (мг/л)
Chemical composition of drinking mineral water of the sanatorium "Metallurg" (mg/l)

Катионы Cations	Анионы Anions	Недиссоциированные молекулы Non-dissociated molecules
Na+K – 501,4	Cl – 390,5±0,8	Борная кислота / Boric acid – 49,4±2,4
Ca – 5,0±0,1	HCO ₃ – 329,4±9,9	Кремниевая кислота / Silicic acid – 5,6±1,1
Mg – 3,0±0,1	SO ₄ – 243,3±8,2	
NH ₄ – 0,4±0,1	CO ₃ – 48,0±5,9	
	F – 3,8±0,1	
	Br – 1,1±0,9	
Сумма катионов / Sum of cations – 509,8	Сумма анионов / Sum of anions – 1017,0	

в крови пациентов определялась с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp., США) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax-2100 (США). Питьевой тест проводился утром натощак: приём негазированной питьевой воды комнатной температуры до чувства полного насыщения с фиксацией объёма принятой воды.

Пациенты группы наблюдения принимали негазированную маломинерализованную сульфатно-хлоридно-натриевую МВ (М 1,5–2,7 г/дм³) со слабо щелочной реакцией водной среды (рН 8,9±0,5) санатория «Металлург» (г. Ижевск, Удмуртская Республика) (рис. 1, табл. 1).

Cl 49 (HCO₃+CO₃) 28 SO₄ 23
M 1,6 ----- рН 8,9
(Na+K) 98 Ca 1 Mg 1

Рисунок 1. Бальнеологическая формула минеральной воды санатория «Металлург»
Figure 1. Balneological formula of mineral water of the sanatorium "Metallurg"

Настоящая работа представляет собой четырехэтапное проспективное исследование. На первом этапе проводилось анкетирование по опроснику GSRS, диагностирование СБЭ как варианта ФД, исключение наличия органической патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки посредством проведения ЭФГДС и формирование групп пациентов; измерялась исходная концентрация мотилина в сыворотке крови. На втором этапе пациенты обеих групп проходили питьевой тест, после чего определялось содержание мотилина в крови. Третий этап включал в себя однократный приём МВ санатория «Металлург» в объёме 200 мл с последующим замером концентрации мотилина тотчас после него. В четвертом этапе исследования принимали участие только

пациенты с СБЭ: в течение трёх недель они принимали МВ санатория «Металлург» внутрь, температурой 20–25°C, за 60 минут до еды, по 200 мл 3 раза в день, после чего проходили повторное анкетирование по опроснику GSRS и исследование содержания мотилина в сыворотке крови.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета Statistica 13.0. Достоверность различий анализируемых признаков определялась по непараметрическим U-критерию Манна-Уитни для независимых и T-критерию Вилкоксона для связанных выборок, так как часть полученных результатов не подчинялась закону нормального распределения, согласно критерию Колмогорова-Смирнова. Результаты считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Анализ клинической симптоматики по опроснику качества жизни GSRS (табл. 2) выявил превалирование синдрома абдоминальной боли у лиц с СБЭ (4,33±0,23 балла) как в общей структуре гастроэнтерологических проявлений, так и по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,000$).

По остальным шкалам опросника GSRS достоверно значимых различий между группами пациентов, принимавших участие в исследовании, выявлено не было. Отметим также, что выраженность симптомов нарушений ЖКТ, за исключением синдрома абдоминальной боли, в обеих группах пациентов являлась практически одинаковой. Различия, имеющие характер тенденции к статистической достоверности, получены по синдрому запоров, причём у пациентов с СБЭ его выраженность несколько ниже, нежели у здоровых лиц.

Курсовой приём апробированной МВ обеспечил положительную динамику клинической симптоматики у обследованных пациентов с СБЭ. Статистически значимо уменьшилась выраженность синдрома абдоминальной боли (на 48,04%, $p=0,000$), рефлюкс-синдрома (на 4,23%, $p=0,000$), диспептического синдрома (на 11,5%, $p=0,000$),

Таблица / Table 2

Качество жизни пациентов с СБЭ по опроснику GSRS, баллы ($M \pm m$)
Quality of life in patients with EPS according to the GSRS questionnaire, scores ($M \pm m$)

Шкалы опросника GSRS GSRS scales	Здоровые Healthy	Пациенты с СБЭ Patients with abdominal pain syndrome			
		До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	p	p*
Абдоминальная боль / Abdominal pain	2,33 $\pm$ 0,18	4,33 $\pm$ 0,23	2,22 $\pm$ 0,13	0,000	0,000
Рефлюкс-синдром / Reflux syndrome	1,80 $\pm$ 0,12	1,89 $\pm$ 0,11	1,81 $\pm$ 0,11	0,395	0,000
Диарейный синдром / Diarrheal syndrome	1,54 $\pm$ 0,14	1,67 $\pm$ 0,13	1,70 $\pm$ 0,13	0,900	0,157
Диспептический синдром / Intestinal syndrome	2,02 $\pm$ 0,10	2,17 $\pm$ 0,93	1,92 $\pm$ 0,10	0,246	0,000
Синдром запоров / Constipation syndrome	1,39 $\pm$ 0,09	1,11 $\pm$ 0,02	1,10 $\pm$ 0,03	0,058	0,228
Суммарный балл / Sum scale	9,07 $\pm$ 0,41	11,17 $\pm$ 0,46	8,70 $\pm$ 0,30	0,001	0,000

Примечание: p — достоверность различий показателей качества жизни у пациентов с СБЭ и здоровых лиц; p* — достоверность различий динамики показателей качества жизни у пациентов с СБЭ в процессе лечения.

Note: p — the significance of differences in quality of life indicators in patients with abdominal pain syndrome and healthy persons; p* — the significance of differences in the dynamics of quality of life indicators in patients with abdominal pain syndrome during treatment.

Таблица / Table 3

Концентрация мотилина в крови ($M \pm m$)
Motilin concentration in blood ($M \pm m$)

Группы / Groups	Концентрация мотилина, пг/мл Motilin concentration, pg/ml			
	Исходно / Before treatment	После питьевого теста / After drinking test	После однократного приёма МВ / After single dose of mineral water	После курсового приёма МВ / After course treatment of mineral water
Пациенты с СБЭ / Patients with abdominal pain syndrome (n=57)	8780,67 $\pm$ 102,94	9060,33 $\pm$ 98,33	9226,05 $\pm$ 65,29	9426,33 $\pm$ 60,99
Здоровые / Healthy (n=56)	9665,64 $\pm$ 106,94	9536,07 $\pm$ 58,98	8564,11 $\pm$ 467,92	-

что привело к достоверному уменьшению общего балла опросника GSRS на 22,11%. Это свидетельствует о повышении качества жизни больных в процессе проводимого лечения.

Объём принятой в питьевом тесте жидкости в группе пациентов с СБЭ составил 1066,67 $\pm$ 70,15 мл, что на 34,37% больше, чем в группе здоровых лиц (700,0 $\pm$ 67,76 мл) (p=0,000).

С целью изучения пато- и саногенетических механизмов СБЭ был проведён анализ динамики концентрации мотилина в сыворотке крови в обеих обследованных группах (табл. 3).

Исходный уровень мотилина у обследованных с СБЭ был статистически значимо ниже, чем у здоровых (p=0,000). После питьевого теста в группе пациентов с СБЭ выявлен прирост концентрации мотилина на 3,18%, не достигающий уровня достоверности (p=0,491), что подтверждает неадекватность реакции регулирующей системы верхних отделов ЖКТ. После однократного приёма 200 мл минеральной воды санатория «Металлург» выявлено достоверное увеличение уровня мотилина в сыворотке крови на 5,08% (p=0,001). Курсовая бальнеотерапия МВ санатория «Металлург» при СБЭ обеспечила стойкое повышение уровня мотилинемии (на 7,35%,

$p=0,001$) по сравнению с исходным. В группе здоровых лиц получено статистически значимое снижение концентрации мотилина в сыворотке крови непосредственно после питьевого теста на 1,34% ($p=0,04$). После однократного приёма минеральной воды значимого изменения концентрация мотилина выявлено не было ($p=0,352$).

Обсуждение

Полученные у обследованных данные по опроснику GSRS с превалированием результата по шкале абдоминальной боли соответствуют классической клинической картине СБЭ. Относительно небольшое значение по шкале синдрома запоров у этой категории пациентов, вероятно, объясняется проявлениями ситофобии. В связи с болями в эпигастральной области после еды они ограничивают количество потребляемой пищи, одновременно увеличивая кратность её приёмов, что ведёт к стимуляции гастроколитического рефлекса. Положительная динамика клинической симптоматики у пациентов с СБЭ в процессе курсовой бальнеотерапии, сопровождавшейся повышением качества их жизни, обусловила необходимость раскрытия механизмов саногенеза.

Результаты питьевого теста продемонстрировали большую толерантность пациентов с СБЭ к водной нагрузке. По нашему мнению, это обусловлено изменением аккомодационной способности желудка и неадекватностью фаз мигрирующего моторного комплекса, связанных с патологией секреции мотилина (исходно сниженный уровень). Снижение концентрации мотилина в сыворотке крови здоровых лиц после питьевого теста, очевидно, связано с методикой проведения исследования. Поскольку забор крови проводился непосредственно после проведения теста, эта динамика отражает I и начало II стадии мигрирующего моторного комплекса, тогда как содержание мотилина волнообразно нарастает лишь в III фазу [22].

Отсутствие значимого изменения концентрации мотилина после однократного приёма минеральной воды в группе здоровых лиц, по-видимому, связано с

незначительностью контактного действия маломинерализованных МВ при сохраненных механизмах гуморальной регуляции, тогда как при СБЭ происходит статистически значимое увеличение уровня мотилина в крови. Курсовое лечение маломинерализованной сульфатно-хлоридно-натриевой минеральной водой пациентов с СБЭ сопровождалось стойким приростом концентрации мотилина. Высокое содержание катионов натрия в сочетании с анионами хлора и сульфата позволяет предположить стимулирующее влияние использованной питьевой МВ на ферментативную секрецию в ЖКТ, а также образование кишечных регуляторных пептидов, к которым относится и мотилин. Дополняют его саногенетическое действие ионы Cl, усиливающие перистальтическую активность гладких миоцитов пищеварительной системы. Среднее содержание ионов Ca в МВ обеспечивает антиспастический эффект, а её слабощелочная реакция снижает кислотность в просвете желудка [23].

Заключение

В ходе проведения исследования показано, что пациенты ФД с вариантом СБЭ имеют стойкие нарушения секреции мотилина по сравнению со здоровыми лицами. Физиологическая стимуляция желудка на модели питьевого теста показала неадекватность изменений уровня этого гормона при СБЭ. Как однократный, так и курсовой приёмы маломинерализованной сульфатно-хлоридно-натриевой минеральной воды способствуют повышению концентрации мотилина. При однократном приёме это способствует несколько более выраженному повышению исходной концентрации мотилина, что обусловлено физиологическим стрессогенным воздействием минеральных вод при внутреннем приёме. Курсовой прием следует рассматривать как физический адаптогенный фактор, приводящий к стойкому упорядочению функциональных взаимосвязей организма, в частности гуморальной регуляции ЖКТ [24], что обеспечивает положительную динамику клинической картины и повышает качество жизни пациентов с СБЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(13):222-232. doi: 10.3238/arztebl.2018.0222
2. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
3. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA.* 2006;295(13):1566-76. doi: 10.1001/jama.295.13.1566
4. Баранов С.А., Нечаев В.М., Шулпекова Ю.О., Супряга И.В., Курбатова А.А. Функциональная диспепсия и методы ее лечения. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):87-90. Baranov S.A., Nechaev V.M., Shulpekova Yu.O., Supryaga I.V., Kurbatova A.A. Functional dyspepsia and its treatment methods. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(1):87-90. (In Russ.)
5. Frieling T, Schemann M, Pehl C. Das Reizdarmsyndrom--eine Fehlbezeichnung? [Irritable bowel syndrome--a misnomer?]. *Z Gastroenterol.* 2011;49(5):577-8. (In German) doi: 10.1055/s-0031-1273323
6. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский Совет.* 2019;(3):118-124. Andreev D.N., Dicheva D.T. Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome: focus on increased compliance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(3):118-124. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-118-124
7. Шептулин А.А., Курбатова А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(4):124-128. Sheptulin A.A., Kurbatova A.A. New Rome-IV criteria of the functional dyspepsia (review). *Russian Journal of*

- Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):124-128. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-124-128>
8. Harer KN, Hasler WL. Functional Dyspepsia: A Review of the Symptoms, Evaluation, and Treatment Options. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020;16(2):66-74.
PMID: 34035704; PMCID: PMC8132673.
 9. Шкляев А.Е., Галиханова Ю.И., Бессонов А.Г., Максимов К.В. Повышение потребления минеральной воды позволяет корригировать психоэмоциональный статус у молодых лиц с избыточной массой тела. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(9):18-23.
Shklyayev A.E., Galikhanova Yu.I., Bessonov A.G., Maximov K.V. The correction of psychoemotional status in young people with overweight with increased consumption of mineral water. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(9):18-23. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-18-23>
 10. Шкляев А.Е., Казарин Д.Д. Мотилин и холецистокинин при функциональной диспепсии: единство и борьба противоположностей. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2022;2:36-41.
Shklyayev A.E., Kazarin D.D. Motilin and cholecystokinin in functional dyspepsia: unity and struggle of opposites. *Health, demography, ecology of finno-ugric peoples* 2022;2:36-41. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 49399420
 11. Vandenberghe J, Vos R, Persoons P, Demyttenaere K, Janssens J, Tack J. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? *Gut*. 2005;54(7):914-9.
doi: 10.1136/gut.2004.052605
 12. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2001;121(3):526-35.
doi: 10.1053/gast.2001.27180
 13. Шкляев А.Е., Максимов К.В., Григорьева О.А. МРТ-диагностика функциональной диспепсии. *Digital Diagnostics*. 2021;2(1S):12-13.
Shklyayev A.E., Maksimov K.V., Grigorieva O.A. MRI diagnostics of functional dyspepsia. *Digital Diagnostics*. 2021;2(1S):12-13.
doi: 10.17816/DD20211s12
 14. Карева Е.Н., Сереброва С.Ю. Медикаментозное лечение нарушений моторики желудка - проблемы, пути решения, достижения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(7):167-183.
Kareva E.N., Serebrova S.Yu. Challenges in drug treatment of gastric motility disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):167-183. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 30507338
 15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50-61.
Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50-61. (In Russ.)
<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61>
 16. Кузнецова Е.И., Рымарева Е.А., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сахарный диабет: патофизиологические механизмы коморбидности. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):23-28.
Kuznetsova E.I., Rymareva E.A., Dicheva D.T., Andreev D.N. Gastroesophageal reflux disease and diabetes mellitus: pathophysiological mechanisms of comorbidity. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):23-28.
DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190497
 17. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(5):4-18.
Lazebnik L.B., Alexeenko S.A., Lyalukova E.A., Samsonov A.A., Bordin D.S. et al. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):4-18. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 35606979
 18. Лазебник Л.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Клиническое исследование эффективности минеральной природной лечебно-столовой воды «Боржом» у больных с функциональной диспепсией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(11):26-30.
Lazebnik L.B., Simanenkova V.I., Tikhonov S.V., Lishchuk N.B. Clinical study of the efficacy of natural mineral water "Borjomi" in patients with functional dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(11):26-30. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 27218521.
 19. Горбунов А.Ю., Тронина Д.В. Изменение гормонального статуса при желчнокаменной болезни в процессе лечения минеральной водой «Увинская». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;8(144):75-78.
Gorbunov A.Yu., Tronina D.V. Change in the hormonal status in cholelithiasis in the process of treatment with mineral water «Uvinskaya». *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;8(144):75-78. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 29970261
 20. Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Баженов Е.Л., Горбунов Ю.В. Морфологическая картина слизистой оболочки желудка при эрадикационной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2020;1:46-49.
Shklyayev A.E., Kazarin D.D., Bazhenov E.L., Gorbunov Yu.V. Morphological aspects of the gastric mucosa during eradication therapy in patients with type 2 diabetes. *Health, demography, ecology of finno-ugric peoples*. 2020;1:46-49. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 42879139.
 21. Шкляев А.Е., Семеновых Е.А., Максимов К.В. Коррекция постпрандиального дистресс-синдрома у молодой больной курсовым применением негазированной минеральной воды «Увинская». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(9):89-93.
Shklyayev A.E., Semenovych E.A., Maksimov K.V. Management of postprandial distress syndrome in a young patient with the course application of still mineral water "Uvinskaya". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(9):89-93. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-181-9-89-93>
 22. Циммерман Я.С., Владимирский Е.В., Рыболовлев Е.В. Физиотерапия и курортные лечебные факторы в гастроэнтерологии. Пермь; 2006.
Cimmerman Ja.S., Vladimirskij E.V., Rybolovlev E.V. *Fizioterapiya i kurortnye lechebnye faktory v gastrojenterologii*. Perm; 2006 (In Russ.).
 23. Ито З., Секигучи Т. Физиология и патофизиология ЖКТ.

М: Медицина; 1989.

Ito Z., Sekiguchi T. *Fiziologija i patofiziologija ZhKT*. Moscow: Medicina; 1989 (In Russ.).

24. Любчик В.Н., Буглак В.Н., Каладзе Н.Н. *Лечебное применение минеральных натуральных питьевых вод*

республики Крым. Симферополь; 2016.

Ljubchik V.N., Buglak V.N., Kaladze N.N. *Lechebnoe primenenie mineral'nyh natural'nyh pit'evykh vod respubliky Krym*. Simferopol; 2016 (In Russ.).

Информация об авторах

Шкляев Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, ректор, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; shklyaevalleksey@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>.

Казарин Даниил Дмитриевич, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; ddkazarin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1223-0316>.

Григорьева Ольга Андреевна, аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; grigoreva_ua@sanmet.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6602-5487>.

Вклад авторов:

Шкляев А.Е. — разработка концепции и дизайна исследования, рецензия и окончательная корректура текста статьи;

Казарин Д.Д. — статистическая обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Григорьева О.А. — получение и анализ материала, написание текста статьи.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Aleksey E. Shklyayev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Rector, Izhevs State Medical Academy, Izhevsk, Russia; shklyaevalleksey@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2281-1333>.

Daniil D. Kazarin, assistant of Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Rector, Izhevs State Medical Academy, Izhevsk, Russia; ddkazarin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1223-0316>.

Olga A. Grigoreva, postgraduate of Department of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Izhevs State Medical Academy, Izhevsk, Russia; grigoreva_ua@sanmet.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6602-5487>.

Author's contribution:

Shklyayev A.E. — development of the concept and design of the study, review and final proofreading of the text of the article;

Kazarin D.D. — statistical processing of the material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article;

Grigorieva O.A. — obtaining and analyzing the material, writing the text of the article.

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 05.08.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 26.09.2022

Принята к публикации / Accepted: 14.11.2022

Обмен опытом
УДК: 616-07
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-31-37>

К некоторым вопросам медицинской семиотики

Н. И. Волкова, А. В. Волков

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Волкова Наталья Ивановна, stasrostov555@gmail.com

Аннотация. Проблеме медицинской семиотики посвящено крайне мало работ, между тем, современная медицинская наука, получив новые методы исследования, расширив знания о заболеваниях и человеческом организме, непрерывно вводит в оборот новые понятия, термины, показатели. Интеграция их в общий контекст медицинской семиотики является важной проблемой. Значительную трудность представляет собой и большой объем симптомов, синдромов, накопленных в настоящее время в медицине. Трансформации эмпирической медицинской семиотики в аналитическую посвящена данная статья. Авторы, опираясь на аппарат теоретической семиотики, предложили новую классификацию симптомов и концепцию смысла симптомов. Данные подходы позволяют сделать доступным для использования врачом все массива медицинских симптомов и осуществлять диагностику заболеваний на основе логически последовательного и моделирующего мышления человека алгоритма. В статье намечена дальнейшая программа совершенствования и развития медицинской семиотики.

Ключевые слова: медицинская семиотика, симптом, симптомология.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Волкова Н. И., А. Волков В. К некоторым вопросам медицинской семиотики. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):31-37. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-31-37

On some issues of medical semiotics

N. I. Volkova, A. V. Volkov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Natalya I. Volkova, stasrostov555@gmail.com

Abstract. Very few works are devoted to the problem of medical semiotics, meanwhile, modern medical science, having received new research methods, expanding knowledge about diseases and the human body, continuously introduces new concepts, terms, indicators. Their integration into the general context of medical semiotics is an important problem. A significant difficulty is the large volume of symptoms, syndromes currently accumulated in medicine. This article is devoted to the transformation of empirical medical semiotics into analytical one. The authors, relying on the apparatus of theoretical semiotics, proposed a new classification of symptoms and the concept of the meaning of symptoms. These approaches make it possible to make all the array of medical symptoms available for use by a doctor and to diagnose diseases based on a logically consistent and modeling human thinking algorithm. The article outlines a further program for the improvement and development of medical semiotics.

Keywords: medical semiotics, symptom, symptomology.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Volkova N. I., Volkov A. V. On some issues of medical semiotics. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):31-37. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-31-37

Существующие проблемы и их актуальность

Медицинская семиотика (симптомология), изучающая знаки нездоровья — симптомы, имеет такую же продолжительность истории, как и сама медицина. За этот большой срок накоплен огромный фактический материал о признаках нездоровья. Особенно стремительный рост знаний произошел в XX–XXI веках, когда число нозологий увеличилось с нескольких сот до многих тысяч и продолжает увеличиваться по сей день. Медицинская семиотика как наука руководствовалась и до сих пор руководствуется эмпирическими методами исследования: описывает результаты наблюдения за клинической картиной тех или иных заболеваний и выявляет связь между наблюдаемыми симптомами и нездоровьем. При этом

почти полностью не рассматривается вопрос о самом симптоме, его смысле, структуре, классификации, то есть не формируется теория медицинской семиотики.

Подобная картина была оправдана в период первоначального накопления фактов о предмете медицины. Однако затруднения, возникшие в медицинской практике и связанные со сложностью использования огромных массивов уже накопленных фактов и нарастание в следствии этого ошибок в диагностике и лечении, они побуждают медицинскую науку переходить от эмпирической методологии к аналитическому осмыслению накопленных знаний на основе формальной логики. Одним из первых этапов на этом пути стала методология «медицины основанной на доказанном» (EBM) и дальнейшее движение

в этом направлении должно привести к формированию так называемой аналитической медицины (АМ).

В области медицинской семиотики это означает не только выявление взаимообусловленности нездоровья-симптома, но и изучение самого симптома, его значения, смысла, закономерности возникновения, классификации и т. д., в том числе методами доказательной медицины (ДМ). Такого рода подход требует разработки формализованного понятийного аппарата медицинской семиотики, поскольку имеющиеся интуитивно понимаемые и определяемые понятия не применимы для логических метод анализа.

Большую помощь в этой программе совершенствования медицинской семиотики и значительным стимулирующим фактором является прогресс в разработке теории общей семиотики, достигнутый на примере таких её приложений, как математическая логика, аналитическая философия, языкознание и т. д. Привлечение результатов теоретической семиотики в медицинскую должно помочь последней повысить эффективность её применения в практической медицине и, соответственно, повысить качество диагностики и лечения.

О современном состоянии медицинской семиотики.

В настоящее время под медицинской семиотикой понимают учение о признаках болезней, раскрывающее их содержание и проявление (1).

Различают общую и частную семиотику. Предметом общей семиотики, согласно БМЭ (3-е изд. под ред. Покровского), являются признаки, относящиеся к общей характеристике больного (пол, возраст, профессия, наследственность, перенесенные заболевания, телосложение, половое развитие, перенесенные интоксикации) и его общему состоянию (изменение сознания, положение тела, выражение лица, окраска кожных покровов и т. д.). Общая семиотика изучает также отражение в симптомах изменений функций и морфологии органов.

Несколько иное понимание общей семиотики дает Иванов С.В. (2). По его мнению, общая семиотика включает описание и классификацию симптомов, методы их выявления и механизмы возникновения с точки зрения развития патологического процесса.

Согласно БМЭ (3-е изд. под ред. Покровского), предметом частной семиотики органов и систем организма являются симптомы конкретных заболеваний, механизмы их возникновения и развития, диагностическая значимость, оценка степени выраженности, особенности их сочетаний, причины возможного отсутствия.

Согласно Иванову С.В. (2), частная семиотика описывает признаки и симптомы отдельных заболеваний.

Как мы можем отметить, в определении общей и частной семиотики специалист по теории семиотики Иванов С.В. перенёс в раздел общей медицинской семиотики свойства симптомов, их классификацию, механизмы возникновения и т. д., в то время как представитель клинической школы Соколов Е.И. отнёс эти вопросы к предмету частной семиотики, что, безусловно, отражает сложившуюся практику диагностического метода.

Центральным понятием медицинской семиотики является симптом. Симптом — признак болезни, качественно новый, не свойственный здоровому организму

феномен, который можно обнаружить с помощью клинических методов исследования, используемый для диагностики и/или прогноза заболевания (1).

С позиции общей семиотики симптомы разделяются на патологические и компенсаторные, отражающие органические (структурные) и функциональные изменения субстрата, патогномоничные и общие по диагностической значимости, ранние и поздние по времени появления (2).

Собственно, выше сказанным ограничивается разработанность теоретических основ современной медицинской семиотики.

Каковы же принципы и методология симптомологии в изложении медицинских актуальных рекомендаций и учебников и какова её практика?

Как принято считать, медицинская семиотика является частью науки диагностики в том её разделе, который указывает на проявления болезни, при этом фактически рассмотрение собственно симптомов, методы их выявления традиционно излагаются в пропедевтике внутренних болезней в то время, как связь симптомов с тем или иным заболеванием рассматривается в рамках частной патологии. При этом необходимо отметить, что рассмотрение симптомов в рамках пропедевтики внутренних болезней носит крайне ограниченный характер: из известных на настоящее время более 2500 симптомов и синдромов изучению подвергается лишь небольшая их часть, совершенно не рассматривается содержательная часть симптомов, что неудивительно: при таком их огромном количестве и при отсутствии должной классификации полное рассмотрение всего спектра симптомов и механизмов их возникновения составит параллельную медицину и всё равно она будет непосильна для освоения врачом. Крайне поверхностно рассматриваются методы выявления симптомов, как физикальные, так и инструментальные и лабораторные, крайне незначительное внимание уделено таким важным аспектам симптомов, как их чувствительность и специфичность. При изложении симптомологии в рамках курса пропедевтики внутренних болезней практически не рассматривается прогностическая роль тех или иных симптомов. Частная симптомология фактически сведена в одну из сторон частной патологии и терапии, что полностью нарушает логику познавательного клинического процесса диагностики, когда частная нозология является результатом диагностики, а не её началом и причает врача при определении нездоровья мыслить не методом логического анализа, а методом «похожести». Попыткой уйти от данной парадигмы является ряд руководств и учебников по семиологии внутренних болезней (например, учебник «Семиология внутренних болезней» Ройтберга, пособие по внутренним болезням Харрисона, справочники по семиологии (3–5)). Однако эти пособия не опираются на разработанную теоретическую базу общей медицинской семиотики и поэтому не могут обеспечить должную эффективность врача в процессе диагностики.

На имеющиеся трудности и недоработки теории и практики медицинской семиотики указывает, например, академик Соколов Е. И. (1). Он отметил, что при разработке алгоритмов диагностики, направленных на автоматизацию этих процессов, выявилась неопределённость и

противоречивость формулирования таких базовых понятий в медицине, как «здоровье», «нездоровье», «болезнь», «симптом», наличие синонимов и омонимов в их ряду, проблемы в понимании. О существующей неопределённости и противоречивости феномена симптома говорят также работы теоретиков общей семиотики, таких как Себеок (6), Якобсон (7), Ролан Барт (8) и др.

Исходя из выше сказанного, представляется актуальным и важным уточнить теоретические основы медицинской семиотики и практические аспекты её применения.

Медицинская семиотика в свете аналитической медицины.

Как не раз подчеркивалось авторами (9,10), в медицинской науке и практике на смену безраздельного господства эмпирической методологии начинают приходить аналитические подходы. При этом от преобладания интуитивно понимаемых парадигм мы переходим к высоко формализованным определениям понятий, раскрывающих их сущность. Это позволяет использовать их для надежного моделирования (качественного или количественного) действительности и, соответственно, получать практически значимые результаты. Трудности, с которыми сталкивается современная медицинская семиотика, как раз и обусловлены дефицитом аналитического подхода.

О предмете и границах медицинской семиотики

При рассмотрении объекта «медицинская семиотика» исходим из того, что предметом медицины являются здоровье и нездоровье человека (10). Формами нездоровья являются болезнь и функциональная недостаточность (10). Эти две формы как содержательный феномен являются действительности в различных проявлениях, через которые и могут быть установлены. Таким образом, медицинская семиотика — это учение о признаках нездоровья, а не только болезни. Так как каждая из тем диагностики болезни и функциональной недостаточности достаточно широка и содержит свои особенности, в данной статье мы рассмотрим лишь вопросы медицинской семиотики болезни. Однако, говоря о семиотике болезни, мы должны принимать во внимание следующее понимание болезни. Как было показано авторами ранее, болезнь — это состояние потери равновесия функционирования организма, заключающееся в совокупности процессов нарушения нормального функционирования организма, как результат возмущающих и/или повреждающих факторов (внутренних или внешних) при условии истощения уровня адаптивных возможностей организма и реакций организма, направленных на восстановление равновесия (соматического и/или психического) (10). Исходя из этого, болезнь — это условное наименование типизированного состояния организма, характеризующегося утерей равновесия, а также рядом выше указанных признаков. Таким образом, такого субстрата, как болезнь, в реальном мире не существует. Это условность, абстракция, но существуют конкретные болезни как совокупность конкретных процессов. Говоря о болезни вообще, следует говорить о болезненном состоянии организма, о его заболевании и, соответственно, о признаках заболевания

как о болезненном состоянии. Это означает, что болезни, как таковой, не существует в природе, но существует некое общее болезненное состояние, которое возникает при любой болезни. А это общее есть, с одной стороны, утеря равновесия, а с другой — усилия организма, направленные на его восстановление. Что же касается признаков конкретного заболевания, то понятно, что здесь речь идет вовсе не о нозологической типизации болезни в современном её понимании, в основу классификации которой положены не процессы, составляющие болезнь, а некие условные признаки. Очевидно, что признаки болезни существуют и могут указывать на процессы, образующие устойчивые комплексы, условное наименование которым, в соответствии с МКБ 11, может дать врач. Иными словами, признаки болезни в природе не существуют, а есть лишь признаки болезненных процессов, и задача врача из этих процессов сформировать нозологическую единицу, то есть перевести из естественного состояния в условное.

Рассмотрим понятие «признак нездоровья», или «признак болезненного процесса».

Признак в математике или логике — достаточное условие для принадлежности объекта к некоторому классу. В менее строгих науках слово «признак» употребляется как описание фактов, позволяющих (согласно существующей теории) сделать вывод о наличии явления.

Исходя из существующих представлений медицинской семиотики, под словом «признак» понимаются два разных понятия: во-первых, материальный объект, явление, свидетельствующие о наличии заболевания, во-вторых, факт, определяющий повышение вероятности возникновения того или иного заболевания в следствии действия этиологической причины или наличия функциональной недостаточности (риски развития заболеваний). Соответственно, смысл этих признаков различен: если в первом случае это знак того или иного болезненного процесса, то во втором случае это знак наличия условий возникновения патологических процессов.

Медицинская семиотика — это наука о признаках, указывающих на риски возникновения, наличия, форму и содержание нездоровья.

Медицинский симптом.

До сих пор мы использовали применительно к предмету медицинской семиотики понятие «признак». Однако в существующей практике принято использовать термин «симптом». Симптом и признак — это одно и то же или нет? Очевидно, что признак нездоровья, подмеченный врачом, должен пройти определённый путь, прежде чем он будет признан медицинской наукой и практикой как достаточно надёжный инструмент выявления того или иного расстройства здоровья, то есть станет медицинским симптомом. И это наглядно показала, в частности, Медицина основанная на доказанном (EBM), представив на обозрение тезис о неравнозначности индивидуального и группового опыта и истины. Соответственно, и симптомом, инструментом в медицинской диагностике может стать не любой признак, а лишь понятий, принятый медицинской наукой, проверенный медицинской практикой и отвечающий определенному набору критериев, которые будут рассмотрены ниже.

Для понимания феномена симптома и определения требований к симптому рассмотрим его существование во всех важнейших аспектах.

Функции симптома

Диагностика разделяется на два типа: профилактическая и клиническая. Её задачи — выявление рисков возникновения нездоровья и клинически проявившегося нездоровья. Соответственно, функциями симптома являются указания на следующие обстоятельства:

- 1) Обстоятельства, повышающие риск возникновения патологических процессов (наличие действующего этиологического фактора, функциональная недостаточность, понижение адаптивных возможностей и т. д.).
- 2) Наличие заболевания или функциональной недостаточности.
- 3) Направление диагностического поиска.
- 4) Наличие конкретной совокупности процессов в организме, объединённых в комплекс под названием «болезнь» или «функциональная недостаточность».

В ходе диагностики симптомы, полученные врачом, подвергаются анализу на основе имеющихся медицинских знаний, позволяя синтезировать идеальную реальность наличия или отсутствия того или иного вида нездоровья. Таким образом симптом должен указывать на нездоровье и на конкретный процесс и содержание нездоровья.

Сущность симптома

Для дальнейшего понимания функционирования симптома в системе медицинского знания важно определить его сущность.

С точки зрения теоретической семиотики, симптом есть знак. Сущность знака — представлять (репрезентовать) другой объект. Исходя из этого, сущностью медицинского симптома является репрезентация рисков развития нездоровья либо самого нездоровья. Что это значит? Если говорить о репрезентации рисков возникновения нездоровья, то на самом деле речь идет о наличии тех или иных факторов, способствующих наступлению патологических процессов (действующему этиологическому фактору, дефектам функционирования организма, приводящих или способствующих развитию патологии, снижению адаптивных возможностей, приводящих к развитию необратимых последствий и т. д.). Таким образом, говоря о симптомах рисков, мы на самом деле имеем ввиду знаки наступивших событий, но не самих патологических последствий, а лишь способствующих их наступлению, то есть повышающих риск их возникновения.

Если говорить о репрезентации самого нездоровья, то это означает указание, во-первых, на наличие нездоровья, во-вторых, на тип нездоровья (болезнь или функциональная недостаточность), в-третьих, на составляющие нездоровья (патологические или приспособительно-восстановительные процессы, свойственные потере равновесия). Природа же самого объекта, которому присвоено значение симптома-знака, нас интересует постольку, поскольку она есть результат, последствие той причины, которую он представляет, в противном случае содержание объекта (носителя знака) нас не интересует. Особенности

наделения знака смыслом в зависимости от его природы (возникновения) будут рассмотрены ниже.

Таким образом, симптом — это некоторое явление, объект, которое всегда обозначает либо риск нездоровья, либо само нездоровье, но при этом может нести разный объём информации. Если явление, объект, которое названо симптомом, не всегда представляет нездоровье, то оно лишено сущности, то есть не является знаком и, соответственно, не является медицинским симптомом. Это может означать, что явление лишь случайно принято за симптом либо это явление — лишь часть симптома, что есть ещё одна составляющая симптома, нами не понятая, пропущенная, при появлении которой явление становится симптомом, то есть симптомом может быть сложное явление. Иными словами, симптом — это то, что появляется всегда, когда есть репрезентуемый объект. С другой стороны, мы знаем, что болезнь есть совокупность процессов патологических и приспособительно-восстановительных, и если первое в совокупности с этиологическими факторами однозначно определяет нозологическую форму болезни, соответственно, всегда присутствует, то приспособительно-восстановительные процессы могут варьироваться, значит, могут варьироваться и симптомы (знаки процессов) и их выраженность.

Симптом как коммуникативный феномен

Так как медицинский симптом — знак (средство коммуникации, то есть передачи информации), соответственно, знак имеет отправителя и получателя сообщения, от которых зависит смысл, ему придаваемый. С этой точки зрения, выделим следующие виды сообщений:

1. Сообщение организма организму, в том числе сознанию, в форме следующих знаков:

- боль, посредством которой организм сообщает сознанию о травмирующем воздействии, о повреждении;
- общее недомогание организма (болезненное состояние). Очевидно, оно есть сигнал организма о наличии нездоровья и необходимости мобилизации сил на борьбу с болезнью;
- сообщение организма сознанию о нарушении функции того или иного органа (например, головокружение, тошнота и др.).

2. Сообщение организма сознанию о перенапряжении в работе того или иного органа или функциональной системы.

3. Сообщение организма организму (органу) также реализуются в форме знаков, таких как изменение концентрации тех или иных веществ (гормонов, электролитов и др.), изменение законов регулирования, структуры и т. д. Такого рода сообщения не направлены сознанию, и поэтому сознанием не воспринимаются. Они могут быть обнаружены и зафиксированы различными методами исследования (физикальными, лабораторными, инструментальными) и должным образом интерпретированы. Совершенно очевидно, что сообщения организма о повреждениях, патологических процессах и приспособительно-восстановительных процессах посылаются разным органам и системам организма, а также сознанию с целью обеспечить прекращение действия повреждающего фактора, сохранения энергии для приспособления к повреждению путем изменения поведения,

координации систем организма с поврежденными системами, то есть с целью обоснованной реакции других систем организма. В тех же случаях, когда на повреждение не предусмотрена реакция органов и систем организма, то, соответственно, знаки-симптомы организма и не возникают. Например, при онкологических заболеваниях, когда возникают дефекты в механизмах репродукции клетки, с которыми не смогла справиться иммунная система вследствие своей функциональной недостаточности, врожденной или приобретенной, организм не формирует никаких внутренних сигналов о возникшей патологической ситуации, поскольку никаких механизмов «ремонта» иммунной системы в организме не существует.

4. Сообщение-эхо (эхо-симптомы) — сообщения, посланное врачом самому себе, но так, чтобы оно отразилось от исследуемого объекта и по характеру отражения (изменения сообщения) можно было бы судить о самом объекте. В этом случае смысл и значение симптому задается врачом и лишь в этом контексте может быть интерпретировано. Сообщение (симптом) может быть сформулировано, отправлено и, соответственно, получено в той знаковой системе, в рамках которой может происходить взаимодействие организма и этой самой системы. Например, если мы говорим о структуре органа, то это язык ультразвукового воздействия или рентгена, если о состоянии воды в организме — МРТ и т. д. Конечно, когда врач формирует послание организму, то он пользуется языком и понятиями медицинской науки, которые необходимо превратить в язык и понятия специальных медицинских диагностических систем (УЗИ, рентген, МРТ, КТ, ПЭТ, лабораторные анализы и т. д.). Обычно этим занимается врач-специалист. Но его роль сводится к переводу сформулированных в понятиях соответствующего метода сообщений организма лечащего врача, передачи сообщения организма, получения эхо-сообщения и перевода его на язык медицинских понятий. То есть задача соответствующего специалиста заключается в получении эхо-симптома по указанию лечащего врача.

Свойства симптомов

Как было сказано выше, симптом (материальный объект или явление) — знак какого-либо явления или объекта, становящийся таковым в силу договорённости отправителя и получателя. Соответственно, все свойства симптома, а не самого материального объекта (носителя функции знака) возникают и могут рассматриваться лишь в контексте отправитель-получатель. Исходя из этого выделим следующие свойства симптомов: передача смысла, репрезентативность, определённости. Рассмотрим эти свойства.

Свойства симптома передавать смысл

Исходя из этого свойства, знаки (симптомы) делятся на иконические, индексальные и символические.

Иконические симптомы — это симптомы-копии, например, кожные заболевания или открытые раны. То, что мы видим, — это не всё повреждение, патологический процесс или иные процессы, составляющий заболевание, а лишь проекция их на кожу или поверхность тела. Иконический симптом — это копия, в которой отброшены

детали, не соблюдены масштабы, но тем не менее это отпечаток, по которому может быть однозначно определен оригинал.

Индексальные симптомы образовались как результат взаимодействия с первопричиной (экстенционалом), с тем или иным процессом, образующим болезнь (как следы на снегу или дым от огня). Например, диарея при кишечной инфекции, гиперемия горла при инфекции и т. д. В силу механизма образования иконических и индексальных симптомов они всегда наличествуют при наличии экстенционала. Индексальные симптомы не только свидетельствуют о наличии того или иного процесса или содержания (субстрата) болезни, но и характеризуют этот субстрат, то есть несут информацию не только о его факте, но и свойствах его. Индексальные симптомы, как и иконические, богаты содержанием.

Симптомы-символы образованы исключительно в силу договорённости людей. Присвоение значения и смысла знака происходит искусственно. Объём значения и смысла также происходит в силу договорённости. Знак (символ) — это абстракция, бедная содержанием. Кроме присвоенного смысла, он иного содержания не имеет. В отличие от индексальных и иконических симптомов механизм связи между символическим симптомом и экстенционалом не познан, а сама связь познана лишь эмпирически. Например, фантомные боли, головная боль напряжения и др. В силу этого здесь возможны ошибки в форме ошибочной связи, непознанные закономерности и симптомы то присутствуют, то нет, могут присутствовать при другой болезни. Нужно отметить, что исторически, первоначально в медицине все симптомы были либо иконическими, либо символическими. По мере познания механизмов организации и функционирования организма часть симптомов превратилась в индексальные, а часть симптомов перестала таковыми быть.

Возможны следующие смыслы симптомов: наличие травмирующего воздействия; наличие повреждения организма; наличие возмущения функционирования организма; локализация патологического процесса; локализация приспособительно-восстановительных процессов; наличие и вид функциональной недостаточности; вид патологического или приспособительно-восстановительного процесса. Смысл симптома отличается от его значения. Симптом обозначает тот или иной материальный субстрат (процесс или содержание процесса), в то время как смысл — это идеальное истолкование этих явлений.

Будем различать следующие уровни смысла медицинского симптома. Первый уровень смысла — это сообщение о повреждении организма, нарушении функции, наличии нездоровья (боль, головокружение и т. д.). Второй уровень смысла симптома — это указание на анатомическую и функциональную локализацию повреждения. Третий уровень смысла — это указание на конкретный субстрат, знаком которого служит симптом. В зависимости от симптома ему может быть присущ тот или иной смысл либо все смыслы сразу.

Репрезентативность

Говоря о свойстве симптома представлять некий объект, мы должны отметить, что в силу механизма формирования иконических и индексальных знаков они всегда

репрезентуют обозначаемое, то есть не может быть ситуации, когда симптом есть, а репрезентуемого объекта нет. Наблюдаемая зачастую в медицине ситуация, когда описываемые в руководствах симптомы конкретного заболевания наблюдаются, а на самом деле у пациента выявляется в конце концов иное заболевание, связана либо с ошибочным определением симптома, либо с тем, что тот или иной симптом принят за знак комплекса процессо-болезни, а на самом деле является знаком лишь одного из процессов, который свойственен многим заболеваниям.

По-иному следует рассматривать репрезентативность знаков-символов, наделение которых представительностью осуществляется исключительно в силу договорённости, и вследствие этого взаимосвязь симптома и представляемого объекта объективно не определена. В этом случае особенно важна проверка симптомов-символов методами доказательной медицины.

Необходимо отметить, что в отличие от ситуации «есть симптом значит есть и объект, который он представляет», обратная ситуация неравнозначна: процесс, составляющий заболевание, присутствует, а симптома нет. Такая ситуация возможна, если нарушены механизмы формирования симптомов.

Определённость

Так как симптом является материальным объектом или явлением, то, соответственно, он обладает свойством определённости, посредством которой может быть отличен от других объектов или явлений. А это, например, означает что просто боль не может быть симптомом, а симптомом может быть лишь конкретная (определённого вида) боль.

Прямые и опосредованные симптомы

Симптомы иконические и индексальные образовались путём копирования или отражения экстенционала, то есть знаки несут отпечаток представляемого. При понимании механизмов формирования симптома все аспекты явления или неявления знака, смысла, содержащегося в нем, известны. Такого рода симптомы будем называть прямыми. В противоположность им знаки-символы (иконические знаки, индексальные знаки), механизмы формирования которых до конца не ясны, будем называть опосредованными. В отношении их мы не можем утверждать, что понимаем закономерность их появления и объём смысла, содержащийся в этих знаках. Мы называем их опосредованными так как знак по отношению к экстенционалу опосредован неизвестными процессами. Исходя из выше сказанного, закономерность появления прямых симптомов всегда определена в то время, как закономерность появления опосредованных неизвестна. Однако на практике мы можем наблюдать картину, когда и прямые симптомы не всегда проявляются даже в тех случаях, когда они должны быть. Это может быть связано с нарушением функционирования сигнальной системы, сочетанием дополнительных патологических процессов, эффектом от лекарственной терапии и т. д.

Определение симптома

Дадим определение понятию «симптом». Симптом — сообщение того или иного элемента организма пациента

его сознанию и (или) другим элементам организма или эхо-сообщение врача в виде определённого знака о наличии процессов, образующих заболевание, их характеристик и содержании, прошедшие научную и практическую медицинскую верификацию и признанную должным образом таковым.

Семиотика в медицине

Очевидно, что семиотика обусловлена потребностями диагностики, однако только к диагностике она не сводится: семиотика — один из источников формирования языка медицины, не только самого словарного запаса, но и смысла. Рассмотрим эти аспекты семиотики.

Семиотика и диагностика

При аналитической методологии путь врача от жалобы до диагноза отличается от такового при методологии выставления диагноза по «схожести». Если в последнем случае врач, собрав жалобы, анамнез и данные физикального исследования, пытается вспомнить, на что похоже выявленная совокупность симптомов, и примеряет на эту совокупность те заболевания, которые ему пришли на ум, то при аналитическом подходе последовательность и логика диагностического процесса иная. Прежде всего, врач объективизирует и формализует в симптомы жалобы пациента, выявляя их значения и смысл, и уже на этой стадии старается понять, являются представленные жалобы симптомами или нет. Иными словами, врач выясняет, есть ли заболевание или его нет. На следующем этапе, присоединяя к жалобам данные анамнеза и физикального обследования, выявляя дополнительные симптомы и анализируя их смысл, он определяет указания на анатомическую и физиологическую локализацию процессов, составляющих заболевание. И в конце концов, назначая лабораторные, инструментальные исследования с целью получения эхо-симптомов, окончательно верифицирует заболевание.

Очевидно, что этот разный подход к методологии постановки диагноза заставляет совершенно по-разному понимать феномен симптома. Если в первом случае сам по себе симптом почти всегда ничего не значит (имеет значение совокупность симптомов), то во втором случае значение и смысл приобретает симптом как сам по себе, так и в совокупности. Но также оказывается важным правильное наименование симптомов с целью его правильного определения. В настоящее время в медицинском языке для обозначения симптомов используется много неточных, размытых, а значит неопределённых терминов. Как мы говорили, симптом-знак — материальный объект, а значит он конкретен, а конкретный объект индивидуален. Он должен индивидуально (точно) обозначаться. Замена точного термина симптома на наименование класса явления (например, «боль», «головокружение» и т.д.) приводит к утере и значения симптома и его смысла. Отсюда вытекает еще одна задача семиотики — формирование современного языка медицины.

Семиотика и язык медицины

Язык медицины — специальный язык, требования к нему — однозначность и точность. Круг потребителей его огромен, это миллионы людей. Соответственно, его

формирование — важная задача специального раздела медицинской науки. В медицине этим должна, очевидно, заниматься семиотика, как наука о знаках. Она, формируя правила обозначения и раскрытия смысла симптомов, одновременно проводит соответствующую работу в отношении процессов, составляющих нездоровье,

наименования болезней и функциональной недостаточности. Также в сферу семиотики входит задача определения правил перевода и значения симптомов с медицинского языка на специальные технические языки тех дисциплин, которые помогают медицине в диагностике и лечении, такие как УЗИ, МРТ, ПЭТ технологии и др.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Соколов Е.И., Полосова Т.А. Семиотика. В кн.: *Большая Медицинская Энциклопедия*. Под ред. Б.В. Петровского. Т. 23. 1974-1989.
Sokolov E.I., Polosova T.A. 1974-1989a. Semiotika. In: Petrovskiy B.V., ed. *Bol'shaya Medicinskaya Enciklopediya*. T. 23. 1974-1989.
2. Иванов С.В. Семиотика дидактической системы высшего медицинского образования. *Человек, культура, образование*. 2016;4(22):116-131.
Ivanov S.V. Semiotika didakticheskoy sistemy vysshego medicinskogo obrazovaniya. *Chelovek, kul'tura, obrazovanie*. 2016;4(22):116-131. (In Russ.)
3. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В., Баранов А.П. *Основы семиотики заболеваний внутренних органов*. М.: МЕДпресс-информ; 2022.
Rojtberg G.E., Strutyanskiy A.V., Baranov A.P. *Osnovy semiotiki zabolevanij vnutrennih organov*. Moscow: MEDpress-inform; 2022. (In Russ.)
4. Harrison T.R., Kasper D.L. *Harrison's principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Medical Publ. Division; 2015.
5. Хопкрофт К., Форте В. *Справочник симптомов в общей врачебной практике*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
Hopcroft K., Forte V. *Spravochnik simptomov v obshchej vrachebnoy praktike*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019.
6. Sebeok T.A. *Signs: An introduction to semiotics (Toronto Studies in semiotics and Communication)*. Toronto: University of Toronto Press; 2001.
7. Якобсон Р.О. *Избранные работы*. М.: Прогресс, 1985.
Jakobson R.O. *Izbrannye raboty*. Moscow: Progress, 1985. (In Russ.)
8. Barthes R. *L'Aventure Semiologique*. Paris: Gallimard, 1965.
9. Волкова Н.И., Волков А.В. К вопросу о понятии «болезнь». *Профилактическая медицина*. 2022;25(2):81-85.
Volkova N.I., Volkov A.V. On the question of the concept of «disease». *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(2):81-85. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/profmed20222502181>
10. Волкова Н.И., Волков А.В. Форма и содержание «Болезни». *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):116-121.
Volkova N.I., Volkov A.V. Form and content of «disease». *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):116-121. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-2-116-121>

Информация об авторах

Волкова Наталья Ивановна, д. м. н., проф., заведующая кафедрой внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; stasrostov555@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>.

Андрей Владимирович Волков - Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8985-1770>

Вклад авторов.

Авторы внесли равнозначный вклад.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of internal diseases №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; stasrostov555@gmail.com; ORCID:0000-0003-4874-7835.

Andrey V. Volkov, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8985-1770>

Authors' contribution.

The authors made an equal contribution.

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 24.11.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 08.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 30.12.2022

Клинический случай
УДК: 616-007.15
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-38-42>

Клинический случай нарушения формирования пола при кариотипе 47 ХУУ

М.Р. Шайдуллина^{1,2}, Н.Р. Акрамов¹, Ф.В. Валеева¹, З.Р. Алиметова¹, Е.В. Колбасина³

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

²Детская республиканская клиническая больница, Казань, Россия

³Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Россия

Контактное лицо: Зульфия Раисовна Алиметова, alzburg@mail.ru

Аннотация. Нарушение формирования пола (НФП) — термин, используемый для обозначения врождённых нарушений, повлекших за собой атипичное строение гениталий. Причиной НФП является нарушение эмбрионального развития половой системы вследствие хромосомной, генетической патологии или других неблагоприятных для течения беременности воздействий. НФП влечёт за собой трудности со стороны социальной адаптации семьи, приводит к тяжёлым психологическим расстройствам у ребенка и его родственников. Паспортный пол ребенка с НФП должен быть установлен только после полноценного обследования и консультаций специалистов в данной области. Представлен клинический случай с целью иллюстрации сложности дифференциальной диагностики и выбора паспортного пола у ребенка с одной из редких форм НФП.

Ключевые слова: нарушение формирования пола, дисгенезия гонад, мозаицизм по половым хромосомам.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шайдуллина М.Р., Акрамов Н.Р., Валеева Ф.В., Алиметова З.Р., Колбасина Е.В. Клинический случай нарушения формирования пола при кариотипе 47 ХУУ. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):38-42. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-38-42

Clinical case of disorder of sex development with karyotype 47XYY

M.R. Shaydullina^{1,2}, N.R. Akramov¹, F.V. Valeeva¹, Z.R. Alimetova¹, E.V. Kolbasina³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia

³Children's Region Clinical Hospital of Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding author: Zulfia R. Alimetova, alzburg@mail.ru

Abstract. Disorder of sex development (DSD) is a term used to refer to congenital disorders that led to atypical structure of the genitals. The cause of DSD is a disorder of the embryonic development of the reproductive system due to chromosomal, genetic pathology or other adverse effects on pregnancy. DSD entails difficulties with social adaptation of the family, leads to severe psychological disorders in the child and his relatives. Sex of a child with DSD should be established only after a full examination and consultation of specialists in this field. A clinical case is presented to illustrate the complexity of differential diagnosis and choice of passport sex in a child with one of the rare forms of DSD.

Keywords: disorder of sex development, gonadal dysgenesis, sex chromosomes mosaicism.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Shaydullina M.R., Akramov N.R., Valeeva F.V., Alimetova Z.R., Kolbasina E.V. Clinical case of disorder of sex development with karyotype 47XYY. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):38-42. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-38-42

Введение

Термин «нарушение формирования пола» (НФП) в настоящее время считается наиболее уместным для описания заболеваний, характеризующихся несоответствием строения наружных и внутренних половых органов и генетического пола [1]. При выявлении такого состояния у ребенка в клинической практике дальнейшая тактика врачей зависит от полноценного, достоверного и своевременного обследования. Выбор пола в данном случае зависит от множества критериев (результатов генетического, гормонального,

ультразвукового и других исследований), а также от способности пациента к дальнейшей репродуктивной функции, возможности адекватного медицинского вмешательства и дальнейшей социализации личности. НФП ребенка является важной психологической проблемой для родителей, которые также должны принимать участие в выборе пола.

Нарушения половой дифференцировки условно делят на три большие группы: НФП 46,XY, НФП 46,XX и секс-хромосомные нарушения, при которых регистрируются различные варианты аномального кариотипа.

Таблица / Table 1

Результаты обследования ребенка в возрасте 1 и 16 месяцев
The results of examination of the child at the age of 1 and 16 months

Параметр (единицы измерения) Unit parameter	Уровень в возрасте 1 месяца Level at 1 month of age	Уровень в возрасте 16 месяцев Level at 16 month of age	Референсный интервал Reference interval
ФСГ (мМе/мл) FSH (mIU/ml)	7,54	5,8	муж. 0–1 год <3,5 жен. 0–1 год 1,84–20,26 men 0–1 year <3,5 women 0–1 year 1,84–20,26
ЛГ (мМе/мл) LH (mIU/ml)	3,6	1,1	0–1 год <6,34 0–1 year <6,34
Тестостерон (нмоль/л) Testosterone (nmol/l)	6,1	<0,025	муж. 4 дня–6 мес. 0,30–10,36 жен. 4 дня – 9 лет <2,15 men 4 days–6 months 0,30–10,36 women 4 days–9 years <2,15
Эстрадиол (пг/мл) Estradiol (pg/ml)		<5	муж. 0–1 год <86 жен. 0–1 год <155 men 0–1 year <86 women 0–1 year <155
Антимюллеров гормон (нг/мл) AMH (ng/ml)	16,91	0,8	муж. препубертат: 3,80–159,80 жен. препубертат <8,90 pre-pubertal men 3,80–159,80 pre-pubertal women <8,90
Ингибин В (пг/мл) Inhibin B (pg/ml)	65,95	3,2	муж. 0–18 лет 4,0–352,0 жен. 0–18 лет <83,0 men 0–18 years 4,0–352,0 women 0–18 years <83,0

Впервые синдром Якобса (мужчины 47XYY) описан в 1960 г. [2] и в настоящий момент не считается редкой патологией: согласно различным источникам, кариотип 47XYY регистрируется с частотой от 1 на 1000 [3] до 1 на 10 000 мужчин [4]. Однако до 85% пациентов так и остаются не выявленными [2].

Данная анеуплодия ассоциируется с такими фенотипическими особенностями, как высокорослость, макроцефалия, макроорхидизм, гипертелоризм, клинодактилия [2]. У пациентов с кариотипом 47XYY описана задержка темпов моторного развития на фоне мышечной гипотонии и тремора конечностей [2, 3]. Однако чаще всего больные с синдромом Якобса привлекают к себе внимание нарушением нейрокогнитивных функций (дислексией, дисграфией, синдромом гиперактивности, различными расстройствами аутистического спектра и нарушением поведенческих реакций, приводящих к социальной дезадаптации пациентов) [2, 3, 5]. Несмотря на наличие единичных описаний аномалий развития уrogenитального тракта в виде микрофаллуса, крипторхизма, гипоспадии, а также задержки полового развития у мальчиков с кариотипом 47XYY [2], исследования взрослой популяции пациентов свидетельствуют о нормальном или высоком уровне тестостерона [6]. Чаще всего данная аномалия диагностируется у мужчин при обследовании по поводу бесплодия [7] или проведении

«сплошного» кариотипирования в тюрьмах и психиатрических клиниках [2, 5].

Описание клинического случая

Представленный клинический случай является редким примером нарушения формирования пола, сопряженного с кариотипом 47 XYY, и отражает сложности выбора паспортного пола у детей с патологией строения половых органов.

Ребенок С. родился от третьей беременности, протекавшей на фоне ОРЗ в первом триместре, угрозы прерывания беременности в 29 недель, вторых срочных родов. Рост при рождении — 54 см, масса — 3450 г, 7–8 баллов по шкале Апгар. В связи с неправильным строением наружных гениталий переведён в отделение патологии новорожденных, затем в эндокринологическое отделение для дальнейшего обследования с диагнозом «Нарушение формирования пола. Неонатальная желтуха. Внутриутробная инфекция неуточненной этиологии. Инфекция мочевыводящих путей. Перинатальное поражение центральной нервной системы. Малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно)».

В первый день жизни проведено исследование уровня 17-ОН-прогестерона (6,0 нмоль/л, при норме (N) до 15 нмоль/л) для исключения жизнеугрожающего состояния — сольтерической формы врожденной дисфункции коры надпочечников. По данным ультразвукового



Рисунок 1а. Внешний вид наружных половых органов
Figure 1a. The appearance of the external genitalia



Рисунок 1б. Гипоспадия, мошоночная форма
Figure 1b. Scrotal hypospadias

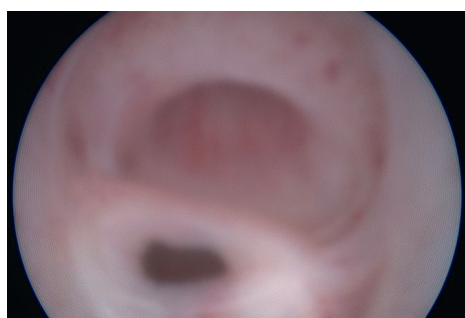


Рисунок 2. Цистоскопия
Figure 2. Cystoscopy

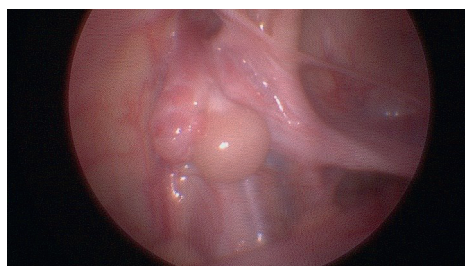


Рисунок 3а. Внешний вид дисплазированных гонад:
левая гонада диаметром 1 см
*Figure 3a. Appearance of dysplastic gonads: the left gonad
with a diameter of 1 cm*

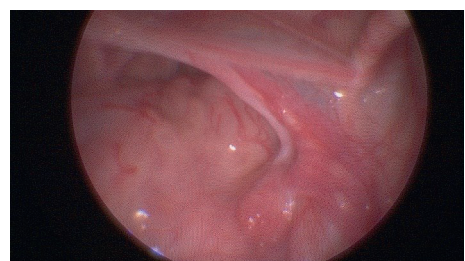


Рисунок 3б. Внешний вид дисплазированных гонад:
правая гонада
Figure 3b. Appearance of dysplastic gonads: the right gonad

исследования (УЗИ), в возрасте 1 недели правое яичко визуализируется в проекции средней трети пахового канала, левое достоверно не определяется, за мочевым пузырем обнаружена матка. Картиотипирование в возрасте 1 недели выявило хромосомную патологию — 47, ХУУ. Повторное определение кариотипа в возрасте 2 недель дало следующий результат — мозаицизм по половым хромосомам 47, ХУУ (142)/45, Х0 (8).

Проведённая в возрасте 1 месяца оценка эндокринного статуса подтвердила присутствие тестикулярной ткани у ребенка: базальные уровни тестостерона, антимюллерова гормона (АМГ), ингибина В (табл. 1), положительная проба с хорионическим гонадотропином (тестостерон исходно — 6,94 нмоль/л, через 24 часа после инъекции № 3 по 250 МЕ — 13,87 нмоль/л). В связи с этим было поддержано решение родителей о выборе мужского паспортного пола.

В возрасте 1 года и 4 месяцев ребенок вновь поступает в отделение эндокринологии детской многопрофильной больницы для подготовки к маскулинизирующей пластике гениталий.

При объективном осмотре у мальчика констатировано неправильное строение наружных гениталий: гипоспадия, мошоночная форма; расщепленная мошонка; двусторонний крипторхизм, микрофаллус (2,0 см). Наружное отверстие мочеиспускательного канала открывается у основания полового члена между частями расщепленной мошонки (рис.1). Гонады в мошонке не пальпируются.

Исследование уровня гормонов свидетельствовало о значимом динамическом снижении не только уровня тестостерона, что естественно при выходе из возраста минипубертата, но АМГ и Ингибина В.

Ребенку проведено повторное исследование кариотипа методом FISH, установлено отсутствие мозаицизма, подтверждено наличие дисомии по Y-хромосоме (47, ХУУ — 100%). В связи с предположением о полном отсутствии или нарушениях в структуре гена SRY (Sex-determining Region Y) проведена оценка последовательности Y-хромосомы SRY, патогенных и вероятно патогенных вариантов мутаций гена SRY не обнаружено. Проведена молекулярно-генетическая диагностика (панель «Нарушение формирования пола» 38 генов) патогенных и вероятно патогенных вариантов, а также вариантов

с неизвестной клинической значимостью, объясняющих причину заболевания на молекулярно-генетическом уровне, не обнаружено.

С целью определения плана оперативного вмешательства проведена панэндокопия (цистоуретроскопия, кольпоскопия): между наружным и внутренним сфинктерами уrogenитального тракта обнаружен вход во влагалище, влагалище длиной 6 см (рис. 2).

При лапароскопической ревизии брюшной полости обнаружено следующее: левая гонада округлой формы, придаток гиперемирован, плотный. Правая гонада на конце маточной трубы, дисплазирована. Внешний вид обеих гонад не типичен ни для яичка, ни для яичника (рис.3а, 3б). Левое паховое кольцо не облитерировано. Имеется матка маленьких размеров.

Консилиумом специалистов, принимавших участие в обследовании ребенка, установлен диагноз «Нарушение формирования пола; сексхромосомные аномалии 47, XYY; дисгенезия гонад». В связи с выставлением абсолютных показаний к гонадэктомии (дисгенезия, расположение гонад в брюшной полости связано с высоким риском малигнизации [8]), наличием матки, влагалища и возможностью проведения одноэтапной феминизирующей

пластики гениталий пациенту рекомендована смена паспортного пола на женский. В случае решения семьи о выборе мужского паспортного пола рекомендованы гонадэктомия и многоэтапная маскулинизирующая пластика наружных половых органов.

Несмотря на предупреждения о возможных рисках и осложнениях от предстоящих медицинских вмешательств, рекомендации психолога и других специалистов, родители приняли решение о сохранении мужского пола ребенку.

Заключение

Анализ литературных данных (достаточная маскулинизация наружных гениталий при рождении у подавляющего большинства мальчиков с кариотипом 47, XYY), отсутствие выявленных аномалий Y-хромосомы и мутаций, объясняющих причину заболевания у данного пациента, не позволяет исключить возможность тератогенного воздействия, приведшего к формированию дисгенезии гонад на ранних сроках беременности, недостаточной внутриутробной секреции АМГ (наличие матки, фаллопиевых труб) и тестостерона, что и привело к неправильному формированию пола у ребенка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol.* 2006;2(3):148-62.
DOI: 10.1016/j.jpurol.2006.03.004
2. Bloy L, Ku M, Edgar JC, Miller JS, Blaskey L, Ross J, Roberts TPL. Auditory evoked response delays in children with 47,XYY syndrome. *Neuroreport.* 2019;30(7):504-509.
DOI: 10.1097/WNR.0000000000001233
3. Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Socio-economic factors affect mortality in 47,XYY syndrome-A comparison with the background population and Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(10):2421-9.
DOI: 10.1002/ajmg.a.35539
4. Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, Chang S, Stochholm K, Gravholt CH. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):16.
DOI: 10.1186/s13023-018-0976-2
5. Green T, Flash S, Reiss AL. Sex differences in psychiatric disorders: what we can learn from sex chromosome aneuploidies. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(1):9-21.
DOI: 10.1038/s41386-018-0153-2
6. Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, Zinn AR, Reiss A, et al. Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics.* 2012;129(4):769-78.
DOI: 10.1542/peds.2011-0719
7. Borjian Boroujeni P, Sabbaghian M, Vosough Dizaji A, Zarei Moradi S, Almadani N, et al. Clinical aspects of infertile 47,XYY patients: a retrospective study. *Hum Fertil (Camb).* 2019;22(2):88-93.
DOI: 10.1080/14647273.2017.1353143
8. Fallat ME, Donahoe PK. Intersex genetic anomalies with malignant potential. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(3):305-11.
DOI: 10.1097/01.mop.0000193316.60580.d7

Информация об авторах

Шайдуллина Мария Рустемовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет; заведующий врач-детский эндокринолог, Детская республиканская клиническая больница, Казань, Россия; zizi97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2783-5759>.

Акрамов Наиль Рамилович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; aknail@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6076-0181>.

Валеева Фарид Вадутовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; val-farida@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>.

Information about the authors

Maria R. Shaydullina, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology, Kazan State Medical University; head doctor pediatric endocrinologist, Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia; zizi97@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2783-5759>.

Nail R. Acramov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; aknail@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6076-0181>.

Farida V. Valeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of Endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; val-farida@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>.

Алиметова Зульфия Раисовна, к.м.н, ассистент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; alzburg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8941-6026>.

Колбасина Елена Владимировна, заведующая отделением эндокринологии, Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Россия; gele-04@mail.ru.

Вклад авторов:

М. Р. Шайдуллина — разработка дизайна исследования;
М. Р. Шайдуллина, Н.Р. Акрамов — получение и анализ данных;
Ф.В. Валеева — написание текста рукописи;
З.Р. Алиметова, Е. В. Колбасина — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Zulfiya R. Alimetova, MD, assistant of the Department of Endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; alzburg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8941-6026>.

Elena V. Kolbasina, Head of the Department of Endocrinology, Children's Region Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; gele-04@mail.ru.

Authors' contribution:

M. R. Shaydullina — research design development;
M. R. Shaydullina, N.R. Acramov — obtaining and analysis of the data;
F.V. Valeeva — writing the text of the manuscript;
Z. R. Alimetova, E.V. Kolbasina — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 26.12.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 11.01.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.02.2023

Оригинальная статья
УДК: 616-071.3-053.31(470-924.71)
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-43-49>

Оценка физического развития здоровых доношенных новорождённых Республики Крым по центильным стандартам INTERGROWTH-21st

А.И. Балакчина, Н.Н. Каладзе

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Автор, ответственный за переписку: Балакчина Анна Игоревна, anna.balakchina@mail.ru

Аннотация. Цель: определение целесообразности использования центильных таблиц INTERGROWTH-21st при оценке физического развития доношенных новорождённых Республики Крым. **Материалы и методы:** проведён ретроспективный анализ 1300 историй родов доношенных новорождённых, матери которых постоянно проживают на территории Республики Крым. Были проанализированы масса и длина, окружность груди и грудной клетки. Оценка полученных антропометрических показателей проводилась центильным методом по таблицам INTERGROWTH-21st. В исследовании мы провели сравнительную оценку с использованием принятых стандартов INTERGROWTH-21st, сопоставив с ними принятые отечественные оценки состояния физического развития новорождённых. **Результаты:** значения антропометрических показателей мальчиков Республики Крым смещены в сторону более высоких оценок. Оценки «ниже среднего», «низкое», «очень низкое» встречаются не более чем в 3% случаев. Оценки «выше среднего», «высокое», «очень высокое» встречаются гораздо чаще: 10% — для показателя отношения масса/длина, 18% — для оценки по массе, 34% — для оценки по длине тела и 51% — для окружности головы. Значения антропометрических показателей девочек Республики Крым также смещены в сторону более высоких оценок. Оценки «ниже среднего», «низкое», «очень низкое» встречаются очень редко: 6% — для показателя отношения масса/длина, 4% — для оценки по массе, менее 1% — для оценки по длине тела и 2% — для окружности головы. Оценки «выше среднего», «высокое», «очень высокое» встречаются гораздо чаще: 8% — для показателя отношения масса/длина, 15% — для оценки по массе, 45% — для оценки по длине тела и 30% — для окружности головы. **Выводы:** использования центильных таблиц INTERGROWTH-21st при оценке физического развития доношенных новорождённых РК считаем нецелесообразным и видим необходимость в разработке региональных стандартов.

Ключевые слова: доношенные новорождённые дети, физическое развитие, стандарты INTERGROWTH-21st.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Балакчина А.И., Каладзе Н.Н. Оценка физического развития здоровых доношенных новорождённых Республики Крым по центильным стандартам INTERGROWTH-21st. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;14(1):43-49. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-43-49

Assessment of physical development healthy full-term newborns of the Republic of Crimea centile standards INTERGROWTH-21st

A.I. Balakchina, N.N. Kaladze

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Corresponding author: Anna I. Balakchina, anna.balakchina@mail.ru

Abstract. Objective: to determine the feasibility of using INTERGROWTH-21st centile tables in assessing the physical development of full-term newborns in the Republic of Crimea. **Materials and methods:** a retrospective analysis of 1300 birth histories of full-term newborns whose mothers permanently reside on the territory of the Republic of Crimea was carried out. Mass and length, chest and chest circumference were analyzed. The assessment of the obtained anthropometric indicators was carried out by the centile method according to the INTERGROWTH-21st tables. In the study, we conducted a comparative assessment using the accepted INTERGROWTH-21st standards, comparing them with the accepted domestic assessments of the state of the physical development of newborns. Results: the values of anthropometric indicators of boys in the Republic of Crimea are shifted towards higher estimates. Estimates “below average”, “low”, “very low” are found in no more than 3% of cases. “Above average”, “high”, “very high” are much more common: with 10% — for weight/length ratio, 18% — for weight, 34% — for length, and 51% — for head circumference. The values of anthropometric indicators of girls in the Republic of Crimea are also biased towards higher estimates. Ratings of “below average”, “low”, “very low” are very rare: 6% — for the weight/length ratio, 4% — for the weight rating, less than 1% — for the body length rating and 2% — for the head circumference. “Above average”, “high”, “very high” scores are much more common: 8% — for weight/length ratio, 15% — for weight score, 45% — for length score, and 30%

— for OH. **Conclusions:** we consider the use of centile tables INTERGROWTH-21st in assessing the physical development of full-term newborns of the Republic of Kazakhstan to be inappropriate and we see the need to develop regional standards.

Key words: term newborns, physical development, INTERGROWTH-21st standards.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Balakchina A.I., Kaladze N.N. Assessment of physical development healthy full-term newborns of the Republic of Crimea centile standards INTERGROWTH-21st. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):43-49. DOI 10.21886/2219-8075-2022-14-1-43-49

Введение

Здоровье — один из показателей, наиболее полно определяющий специфику и структуру современного общества. Одной из главных составляющих здоровья детской популяции, отражающей влияние эндо- и экзогенных факторов, является физическое развитие детей [1, 2]. Оценка физического развития новорождённых является одной из главных составляющих при анализе состояния их здоровья [3–6]. Врачи в РФ при оценке антропометрических показателей новорождённых пользуются центильными таблицами INTERGROWTH-21st. Однако при сравнении стандартов ВОЗ с региональными стандартами [3, 7] было доказано, что метод ВОЗ является определённым эталоном, показывающим, как могут развиваться дети в оптимальных условиях без учёта социально-экономических и других особенностей, поэтому указанный стандарт не всегда оптимален. Применение одинаковых стандартов для всех детей независимо от территории их рождения и проживания может ошибочно определять их развитие как аномальное [8–9].

Цель исследования — определение целесообразности использования центильных таблиц INTERGROWTH-21st при оценке физического развития доношенных новорождённых Республики Крым.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом №1». Проведён ретроспективный анализ медицинской документации: 1300 историй родов (форма № 096/у) доношенных новорождённых, матери которых постоянно проживают на территории Республики Крым. Были проанализированы масса и длина тела, окружность головы (ОГ) и окружность грудной клетки (ОГК) 1300 доношенных новорождённых детей (640 (49,23%) мальчиков, 660 (50,77%) девочек).

Критерий включения — здоровые доношенные новорождённые, матери которых являются коренными жительницами Республики Крым.

Критерии исключения: срок гестации новорождённых менее 37 и более 42 недель, оценка по шкале Апгар менее 8/8 баллов, врождённые пороки развития, постоянное проживание матерей новорождённых за пределами Республики Крым.

Были определены значения основных антропометрических показателей физического развития (масса тела, длина тела, окружность головы, окружность грудной клетки) доношенных новорождённых Республики Крым.

Таблица / Table 1

Оценка антропометрических показателей новорождённых по центильным таблицам INTERGROWTH-21st
Assessment of anthropometric indicators of newborns centile tables INTERGROWTH-21st

Оценка Assessment	Центильные стандарты в РФ Centile standards in the Russian Federation	Центильные стандарты INTERGROWTH-21 st Centile standards INTERGROWTH-21 st
Очень высокое Very high	Выше 97 центиля	Выше 97 центиля
Высокое High	От 90 до 97 центиля	От 95 до 97 центиля
Выше среднего Above average	От 75 до 90	От 90 до 95
Среднее Average	От 25 до 75	От 10 до 90
Ниже среднего Below the average	От 10 до 25	От 5 до 10
Низкое Low	От 3 до 10 центиля	От 3 до 5 центиля
Очень низкое Very low	Ниже 3 центиля	Ниже 3 центиля

Таблица / Table 2

**Оценка антропометрических показателей новорождённых мальчиков РК,
по центильным таблицам INTERGROWTH-21st**
*Assessment of anthropometric indicators of newborn boys of the RK
centile tables INTERGROWTH-21st*

Показатель <i>Index</i>	ед. изм. <i>Units</i>	Очень низкое (ниже 3) <i>Very low (below 3)</i>	Низкое (от 3 до 5) <i>Low (3 to 5)</i>	Ниже среднего (от 5 до 10) <i>Below average (5 to 10)</i>	Среднее (от 10 до 90) <i>Medium (from 10 to 90)</i>	Выше сред- него (от 90 до 95) <i>Above average (90 to 95)</i>	Высокое (от 95 до 97) <i>High (95 to 97)</i>	Очень высокое (выше 97) <i>Very high (above 97)</i>
Масса <i>Weight</i>	чел.	2	1	14	509	57	23	34
	%	0%	0%	2%	80%	9%	4%	5%
Длина тела <i>Body length</i>	чел.	2	1	7	368	106	48	108
	%	0%	0%	1%	58%	17%	8%	17%
Окружность головы <i>Head circum-ference</i>	чел.	0	0	1	316	100	61	162
	%	0%	0%	0%	49%	16%	10%	25%
Масса/длина <i>Weight /length</i>	чел.	2	3	17	555	33	11	19
	%	0%	0%	3%	87%	5%	2%	3%

Оценка полученных антропометрических показателей новорождённых Республики Крым проводилась центильным методом по таблицам INTERGROWTH-21st.¹ При использовании данного метода антропометрические данные определяют путем анализа процентного распределения значений признаков в соответствующей возрастно-половой группе здоровых детей.

При оценке центильным методом измеренное значение длины, массы тела или ИМТ сравнивали с

представленными в таблице INTERGROWTH-21st для соответствующего пола и срока гестации справочными значениями и устанавливали центильный коридор, соответствующий выбранному значению.

Особенностью оценки антропометрических показателей новорождённых, по центильным таблицам INTERGROWTH-21st, является различие в центильных интервалах INTERGROWTH-21st (3%, 5%, 10%, 50%, 90%, 95%, 97%) и принятых интервалах в отечественной практике (3%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 97%). Такая градация оценочных показателей затрудняет сопоставление с

¹ INTERGROWTH-21st URL:<http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/>

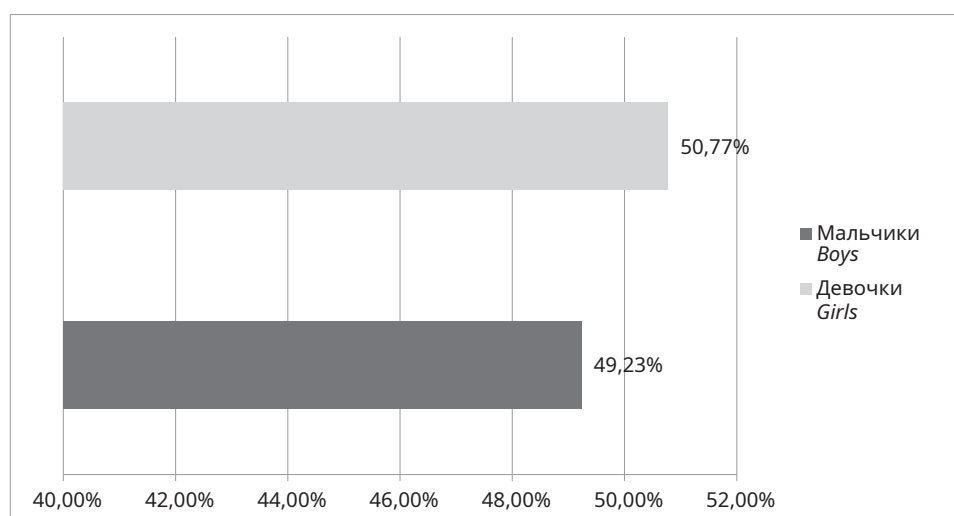


Рисунок 1. Соотношение доношенных новорождённых Республики Крым в зависимости от пола
Figure 1. The ratio of full-term newborns in the Republic of Crimea, depending on gender

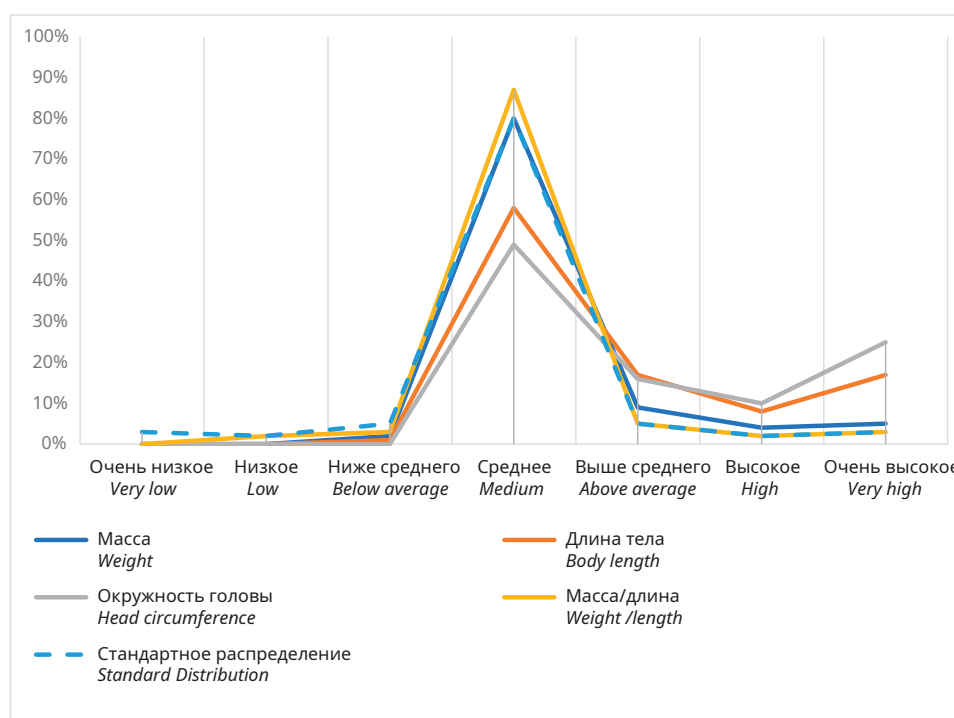


Рисунок 2. Распределение оценок антропометрических показателей новорождённых мальчиков Республики Крым по интервалам оценки, по центильным таблицам INTERGROWTH-21st

Figure 2. Distribution of estimates of anthropometric indicators of newborn boys in the Republic of Crimea by assessment intervals according to the INTERGROWTH-21st centile tables

известными методиками и снижает эффективность применение международных стандартов в России.

В исследовании мы провели сравнительную оценку с использованием принятых стандартов INTERGROWTH-21st, сопоставив с ними принятые отечественные оценки состояния физического развития новорожденных (табл. 1).

Статистическую обработку проводили с использованием программ Microsoft Office Excel-2010 и STATISTICA-10. Анализ антропометрических данных проведён методом вариационной статистики. Достоверность различия признаков оценивалась по t-критерию Стьюдента. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Гендерный состав доношенных новорождённых РК представлен на рисунке 1, из которого следует, что соотношение мальчиков (49,23%) и девочек (50,77%) достоверно не отличалось ($p > 0,05$).

Средняя масса тела мальчиков составляла $3523,62 \pm 426,86$ г, девочек — $3368,73 \pm 417,99$ г. Показатели средней длины тела мальчиков были $51,54 \pm 1,82$ см, девочек — $50,85 \pm 1,80$ см. Средняя ОГ мальчиков составляла $35,35 \pm 1,21$ — $34,72 \pm 1,22$ см. Данные средней ОГК следующие: у мальчиков — $34,49 \pm 1,55$ см, у девочек — $33,98 \pm 1,55$ см. Антропометрические данные мальчиков были достоверно больше ($p < 0,001$) антропометрических характеристик девочек.

Результаты оценки центильным методом антропометрических показателей новорождённых мальчиков (640),

по центильным таблицам INTERGROWTH-21st, приведены в таблице 2.

На рисунке 2 показано распределение антропометрических показателей новорождённых мальчиков РК, по интервалам оценки в соответствии с центильными таблицами INTERGROWTH-21st.

Анализ результатов показывает, что значения антропометрических показателей новорождённых мальчиков РК смещены в сторону более высоких оценок. Оценки «ниже среднего», «низкое», «очень низкое» встречается не более чем в 3% случаев. Оценки «выше среднего», «высокое», «очень высокое» встречаются гораздо чаще: 10% — для показателя отношения масса/длина, 18% — для оценки по массе, 34% — для оценки по длине тела и 51% — для окружности головы.

Результаты оценки центильным методом антропометрических показателей новорождённых девочек (660) по центильным таблицам INTERGROWTH-21st приведены в таблице 3.

На рисунке 3 показано распределение антропометрических показателей новорождённых девочек РК по интервалам оценки в соответствии с центильными таблицами INTERGROWTH-21st.

Анализ результатов показывает, что значения антропометрических показателей новорождённых девочек РК также смещены в сторону более высоких оценок. Оценки «ниже среднего», «низкое», «очень низкое» встречается очень редко: 6% — для показателя отношения масса/длина, 4% — для оценки по массе, менее 1% — для оценки

Таблица / Table 3

**Оценка антропометрических показателей новорожденных девочек РК,
по центильным таблицам INTERGROWTH-21st**
*Assessment of anthropometric indicators of newborn girls of the RK
centile tables INTERGROWTH-21st*

Показатель Index	ед. изм. Units	Очень низкое (ниже 3) Very low (below 3)	Низкое (от 3 до 5) Low (3 to 5)	Ниже среднего (от 5 до 10) Below average (5 to 10)	Среднее (от 10 до 90) Medium (from 10 to 90)	Выше сред- него (от 90 до 95) Above average (90 to 95)	Высокое (от 95 до 97) High (95 to 97)	Очень высокое (выше 97) Very high (above 97)
Масса Weight	чел.	4	8	14	535	51	22	26
	%	1%	1%	2%	81%	8%	3%	4%
Длина тела Body length	чел.	2	2	1	362	110	40	143
	%	0%	0%	0%	55%	17%	6%	22%
Окружность головы Head circum-ference	чел.	6	3	8	429	60	53	101
	%	1%	0%	1%	65%	9%	8%	15%
Масса/длина Weight /length	чел.	8	6	27	568	30	6	15
	%	1%	1%	4%	86%	5%	1%	2%

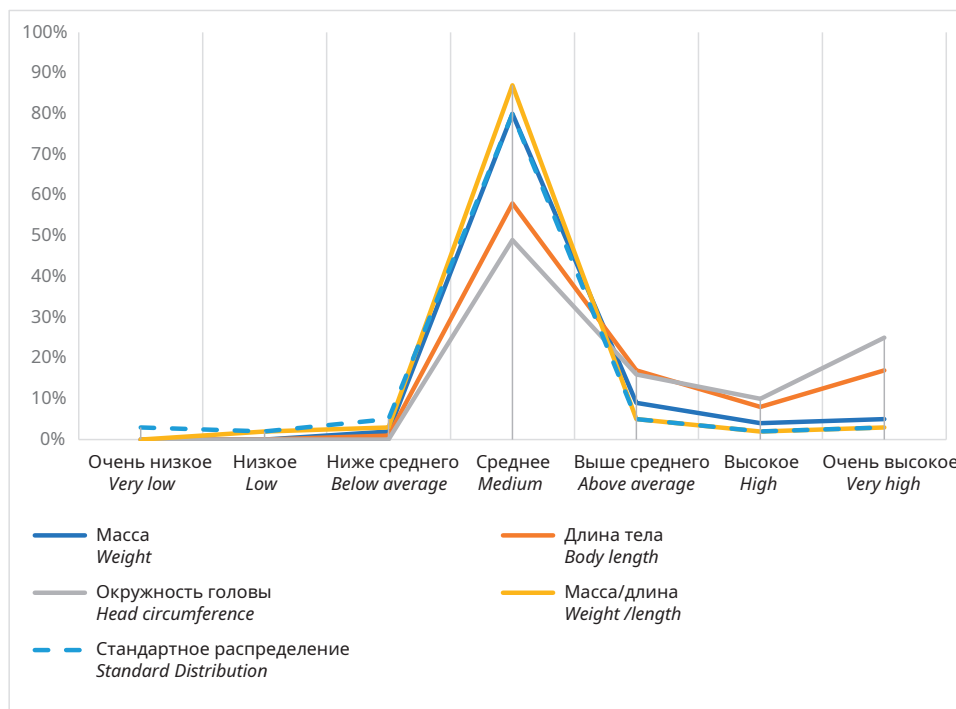


Рисунок 3. Распределение оценок антропометрических показателей новорождённых девочек Республики Крым по интервалам оценки, по центильным таблицам INTERGROWTH-21st

Figure 3. Distribution of estimates of anthropometric indicators of newborn girls in the Republic of Crimea by assessment intervals according to INTERGROWTH-21st centile tables

по длине тела и 2% — для окружности головы. Оценки «выше среднего», «высокое», «очень высокое» встречаются гораздо чаще: 8% — для показателя отношения масса/длина, 15% — для оценки по массе, 45% — для оценки по длине тела и 30% — для окружности головы.

Обсуждение

Результаты оценки по центильным таблицам INTERGROWTH-21st для мальчиков позволяет сделать вывод, что новорождённые мальчики РК имеют средние оценки для большинства показателей (масса — 80%, длина тела — 58%, ОГ — 49%, масса/длина — 87%). Наблюдающаяся асимметрия результатов с преобладанием более высоких градаций указывает на возможное несоответствие международных стандартов INTERGROWTH-21st региональным особенностям показателей новорожденных мальчиков РК и условиям жизни их матерей. Особенно ярко асимметрия наблюдается для показателей массы (16%), длины (41%) и ОГ (51%). Незначительная асимметрия отношения масса/длина, которая составила 7%, говорит о соответствии данного показателя для наибольшего количества новорождённых мальчиков РК, оценка «среднее» поставлена в 87% случаев. Однако такое высокое значение также свидетельствует о неудобном для анализа состоянии новорождённых выборе центильного интервала 10–90% в методике INTERGROWTH-21st, что снижает полезность данной шкалы для практического применения.

Результаты оценки по центильным таблицам INTERGROWTH-21st для девочек позволяют сделать вывод, что новорождённые девочки РК имеют средние оценки для большинства показателей (масса — 81%, длина тела — 55%, ОГ — 65%, масса/длина — 86%). Наблюдающаяся асимметрия результатов аналогична для мальчиков с преобладанием более высоких градаций, что указывает на возможное несоответствие международных стандартов INTERGROWTH-21st особенностям новорождённых девочек РК и условиям жизни их матерей. Особенно ярко асимметрия наблюдается для показателей массы (11%), длины (41%) и ОГ (30%). Новорождённые девочки имели более высокие значения длины тела, окружность головы. Увеличение показателей массы было не так сильно выражено. Незначительная асимметрия отношения масса/длина, которая составила 2%, говорит о соответствии оценки данного показателя новорождённых девочек РК средним значениям по стандарту INTERGROWTH-21st, оценка «среднее» поставлена в 86% случаев. Высокое значение свидетельствует о неудобном для анализа градаций выборе центильного

интервала 10–90% в методике INTERGROWTH-21st, что снижает полезность данной шкалы для практического применения.

Большинство российских ученых [3, 4, 10] проводит сравнение с центильными таблицами А.М. Мазурина, И.М. Воронцова [11]. Н.И. Зрячкин и Т.В. Елизарова [10] отмечают несоответствие использованных центильных шкал А.В. Мазурина и И.М. Воронцова для оценки физического развития детей, проживающих на территории Энгельсского муниципального района Саратовской области. В.Г. Майданник и Е.А. Ющик [12], проведя анализ физического развития новорожденных детей г. Киева, показали, что средние значения антропометрических показателей превышают средние значения соответствующих антропометрических показателей в нормативах ВОЗ. В научной литературе данных по оценке и анализу физического развития здоровых доношенных новорождённых Республики Крым в сравнении с международными стандартами найдено не было.

В связи с вышеизложенным можно предположить, что применение международных стандартов для оценки антропометрических показателей новорожденных РК без учёта региональных особенностей может привести к неправильным оценкам состояния новорождённого, рекомендациям и выбору тактики лечения.

Заключение

Применение центильных таблиц INTERGROWTH-21st показало, что большая часть новорождённых РК соответствовала средним оценкам, в коридор 10–90% попали значения более 80% новорожденных по показателям массы и отношения масса/длина. Для показателей длина тела и окружность головы наблюдалось значительное смещение оценок в коридор более высоких значений, что указывает на необходимость корректировки стандартов при применении на территории РК. Наименьшее отклонение от стандартов INTERGROWTH-21st наблюдалось для показателя масса/длина, однако в интервал 10–90% попали значения более 85% новорождённых, что указывает на несовпадение интервалов модели INTERGROWTH-21st с реальным распределением значений показателя масса/длина у новорождённых РК.

Таким образом, считаем нецелесообразным использования центильных таблиц INTERGROWTH-21st при оценке физического развития доношенных новорождённых Республики Крым и видим необходимость в разработке региональных стандартов для новорожденных Республики Крым.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Фундаментальные и прикладные проблемы педиатрии на современном этапе. *Российский педиатрический журнал*. 2005;(3):4–8. Baranov A.A., Shcheplyagina L.A. Basic and applied problems of pediatrics at the present stage. *Russian pediatric journal*. 2005;(3):4–8. (In Russ.) eLIBRARY ID: 17107739; EDN: OKJPBP
2. Балакчина А.И. Физическое развитие и адаптивный потенциал здоровых новорождённых детей Крымского региона. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Наука и социум»*. Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Сибирский институт практической психологии, педагогики и социальной работы», 2018;7-2:4-6. Balakchina A.I. Physical development and adaptive potential of healthy newborn children in the Crimean region. *Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference «Science and Society»*. Autonomous non-profit organization of additional professional education «Siberian Institute of Practical Psychology, Pedagogy and Social Work», 2018;7-2:4-6. (In Russ.).

3. Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития новорожденных и детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(6):62-68. Kildiyarova R.R. Evaluation of physical development of newborns and children of early age. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2017;62(6):62-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-62-68>
4. Кильдиярова Р.Р. Оценка физического развития детей с помощью перцентильных диаграмм. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(5):431-437. Kildiyarova R.R. Assessing physical development of children with percentile diagrams. *Current Pediatrics*. 2017;16(5):431-437. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1808>
5. *Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации*. Сб. мат-лов (выпуск VI). Под ред. Баранова А.А., Кучмы В.Р. М: Изд-во ПедиатрЪ; 2013. Baranov A.A., Kuchma V.R., eds. *Physical development of children and adolescents of the Russian Federation*. Moscow: Peditr; 2013. (in Russ)
6. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. *Физическое развитие детей и подростков на рубеже десятилетий*. М: НИЦЗД РАМН; 2008. Baranov A.A., Kuchma V.R., Skoblina N.A. *Physical development of children and adolescents at the turn of the decades*. Moscow; 2008. (In Russ).
7. Жданова О.А. Сравнительная характеристика показателей физического развития детей Воронежской области в 1997–1999 и 2011–2014 гг. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(1):87-93. Zhdanova O.A. Comparative characteristics of physical developmental indices in children from the Voronezh Region in 1997–1999 and 2011–2014. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2017;62(1):87-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-1-87-93>
8. Кузмичев Ю.Г., Богомолова Е.С., Калюжный Е.А., Шапошникова М.В., Бадеева Т.В., и др. Информативность региональных и международных стандартов оценки длины и массы тела детей и подростков. *Медицинский альманах*. 2015;(2):83-86. Kuzmichev Yu.G., Bogomolova E.S., Kalyuzhny E.A., Shaposhnikova M.V., Badeeva T.V., et al. Informational content of regional and international standards of evaluation of length and body mass of children and teenagers. *Meditinskiy al'manakh*. 2015;(2):83-86. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23488800; EDN: TUADLV
9. Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Информативность оценки физического развития детей и подростков при популяционных исследованиях. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;7(1):26–28. Kuchma V.R., Skoblina N.A. Evaluation comprehension of the children and adolescent physical growth in the course of the population research. *Current pediatrics (Moscow)*. 2008;7(1):26–28. (In Russ.). eLIBRARY ID: 11531512; EDN: JSIYMX
10. Зрячкин Н.И., Елизарова Т.В. О необходимости создания региональных стандартов физического развития детей раннего возраста. *Астраханский медицинский журнал*. 2013;8(3):117-121. Zryachkin N.I., Elizarova T.V. About the necessity of for regional standards of physical development of young children in the early age. *Astrakhan medical journal*. 2013;8(3):117-121. (In Russ.) eLIBRARY ID: 20462273; EDN: RFUEIZ
11. Мазурин А.М., Воронцов И.М. *Пропедевтика детских болезней*. СПб: ИКФ «Фолиант»; 2006. Mazurin A.M., Vorontsov I.M. *Propedeutics of children's diseases*. St. Petersburg: Foliant; 2006. (in Russ)
12. Майданник В.Г., Ющик Е.А. Информативность международных стандартов при оценке антропометрических показателей новорожденных детей г. Киева. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013;3(2):14–18. Maidannyk V.G., Yushchik E.A. Information content of international standards in the evaluation of anthropometric indicators of newborn children in Kyiv. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2013;3(2):14–18. (In Russ).

Информация об авторах

Балакчина Анна Игоревна, ассистент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия; anna.balakchina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6239-885X>.

Каладзе Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия; evpediatr@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5259-1530>.

Вклад авторов работы равнозначный.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Anna I. Balakchina, assistant of the Department of Pediatrics with a Course of Children's Infectious Diseases, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; anna.balakchina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6239-885X>.

Nikolai N. Kaladze, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Physiotherapy and Balneology, S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; evpediatr@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5259-1530>.

The contribution of the authors is equivalent.

Conflict of interest.

The authors have no conflict of interests to declare.

Поступила в редакцию / Received: 28.06.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 15.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 20.10.2022

Оригинальная статья

УДК: 638.138.1:616-056.3-053.2(470.61)

https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-50-55

Спектр пыльцевой сенсibilизации у детей с аллергическими заболеваниями, проживающими на территории Ростовской области

А.А. Лебеденко¹, О.Е. Семерник¹, В.В. Янченко², Н.С. Аляхнович², В.С. Рудякова¹

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

Автор, ответственный за переписку: Семерник Ольга Евгеньевна, semernick@mail.ru

Аннотация. Цель: изучение особенностей пыльцевой сенсibilизации у детей, проживающих на территории Ростовской области, с установленными диагнозами бронхиальной астмы (БА) и атопического дерматита (АД). **Материалы и методы:** обследованы пациенты, страдающие БА (n = 53, первая группа), и пациенты, страдающие АД (n = 65, вторая группа). Всем детям было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Для определения специфических IgE применялся иммунохемилюминесцентный анализ с использованием анализатора «Иммулайт 2000ХРi». **Результаты:** анализ полученных результатов показал, что достаточно часто отмечалась сенсibilизация к пыльце деревьев. Не менее четверти обследованных с БА и около 20% детей с АД имели повышенные титры специфических IgE к данным аллергенам. Изучение уровня специфических IgE к пыльце луговых трав показало, что в первой группе наиболее часто отмечалась аллергическая реакция на пыльцу полевицы (31,5%), костера (33,3%), тимopheевки (29,6%) и овсянницы (28,3%). Во второй группе повышенные уровни специфических IgE были зарегистрированы в отношении таких трав, как полевица (31,80%), костер (27,7%) и тимopheевка (21,5%). Наиболее высокий уровень сенсibilизации у больных с респираторными проявлениями аллергии был зарегистрирован в отношении пыльцы сорных трав: амброзии (40,7%), лебеды (22,2%) и ромашки (14,8%). **Заключение:** данное исследование позволило установить аллергены, играющие наиболее важное значение в патогенезе БА и АД у детей, проживающих на территории Ростовской области.

Ключевые слова: аллерген, пыльца, сенсibilизация, атопический дерматит, бронхиальная астма.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Янченко В.В., Аляхнович Н.С., Рудякова В.С. Спектр пыльцевой сенсibilизации у детей с аллергическими заболеваниями, проживающими на территории Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):50-55. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-50-55

The spectrum of pollen sensitization in children with allergic diseases living in the Rostov region

A.A. Lebedenko¹, O.E. Semernik¹, V.V. Yanchenko², N.S. Alyakhnovich², V.S. Rudyakova¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Corresponding author: Semernik Olga Evgenievna, semernick@mail.ru

Abstract. Objective: to investigate the characteristics of pollen sensitization in children with established diagnoses of bronchial asthma (BA) and atopic dermatitis (AD) living in the Rostov region. **Materials and methods:** patients suffering from BA (n = 53), they made up the first group and patients with AD (n = 65), the second group were examined. All children underwent a comprehensive clinical and laboratory examination. Immunochemiluminescent assay by the Immulight 2000ХРi analyzer was used to determine specific IgE. **Results:** the analysis of the obtained results showed that sensitization to tree pollen was quite often noted - at least a quarter of those examined with BA and about 20% of children with AD had elevated titers of specific IgE to these allergens. The study of the level of specific IgE to meadow grass pollen showed that in the first group an allergic reaction to pollen of bent grass (31.5%), bonfire (33.3%), timothy grass (29.6%) and fescue (28.3%) was noted more often. In the second group, elevated levels of specific IgE were registered in relation to grasses such as bent grass (31.80%), bonfire (27.7%) and timothy grass (21.5%). The highest level of sensitization in patients with respiratory manifestations of allergy was registered in relation to weed pollen: ragweed (40.7%), quinoa (22.2%) and chamomile (14.8%). **Conclusion:** this study made it possible to identify allergens that play the most important role in the pathogenesis of BA and AD in children living in the Rostov region.

Keywords: allergen, pollen, sensitization, atopic dermatitis, bronchial asthma.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Lebedenko A.A., Semernik O.E., Yanchenko V.V., Alyakhnovich N.S., Rudyakova V.S. The spectrum of pollen sensitization in children with allergic diseases living in the Rostov region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):50-55. DOI 10.21886/2219-8075-2022-14-1-50-55

Введение

Аллергические заболевания являются глобальной проблемой всего мира. По данным Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization), распространённость аллергических заболеваний в настоящее время в популяции варьирует в различных странах от 10% до 40% [1]. При этом особую роль в развитии данной патологии играет пыльцевая сенсibilизация. В странах Европы распространённость пылевой аллергии достигает 30–40%, тогда как в Российской Федерации она колеблется в диапазоне от 12,7 до 38% [2].

Важно отметить, что паттерн доминирующих пыльцевых аллергенов зависит от географического региона и степени урбанизации. Так, например, для средней полосы России наиболее значимыми сезонными аллергенами являются пыльца деревьев и луговых трав, тогда как для южных регионов — пыльца сорных трав. Хорошо известным фактом является существенно большая распространённость пылевой сенсibilизации среди жителей больших городов по сравнению с сельской местностью, что обусловлено воздействием аэрополлютантов: выхлопных газов, озона, оксида азота и диоксида серы, табачного дыма [3]. При этом спектр пылевой сенсibilизации может варьировать у пациентов не только в зависимости от места проживания, возраста, но и вида аллергической патологии [4,5].

Цель исследования — изучение особенностей пылевой сенсibilизации у детей, проживающих на территории Ростовской области, с установленными диагнозами бронхиальной астмы (БА) и атопического дерматита (АД).

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели нами были обследованы пациенты, страдающие БА (n=53) и АД (n=65), поступившие в педиатрическое отделение клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Пациенты с диагнозом БА были определены в первую (I) группу, а с АД — во вторую (II). Средний возраст обследованных больных составил $6,75 \pm 4,78$ лет.

Верификация диагноза БА и АД была проведена на основании клиничко-anamnestических данных, а также результатов дополнительных методов исследования в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [4,5].

Критерии включения больных в исследование: девочки и мальчики в возрасте от 1 года до 18 лет с установленным диагнозом «БА» или «АД»; наличие подписанного пациентом (в возрасте старше 15 лет) или родителями (для детей младше 15 лет) информированного согласия на проведение исследования; частота и выраженность симптомов, соответствующие определенной степени тяжести БА и АД. Критерии исключения больных из исследования: отсутствие информированного согласия; наличие сопутствующей хронической патологии; крайне тяжёлое состояние больного, требующее проведения реанимационных мероприятий; отказ от проведения необходимых лечебных и диагностических мероприятий.

Всем детям было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование. Для определения

специфических IgE применялся иммунохемилуминесцентный анализ (ИХЛА) с использованием анализатора «Иммулайт 2000XPi».

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Exel и IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты

Анализ полученных результатов показал, что среди обследованных нами пациентов достаточно часто отмечалась сенсibilизация к пыльце деревьев: не менее четверти обследованных в I группе и около 20% детей во II группе имели повышенные титры специфических IgE к данным аллергенам. При этом среди больных БА чаще регистрировалась реакция на пыльцу бузины (27,8%), орешника (24,1%), дуба (22,2%) и акации (20,4%). В то время как у пациентов с кожными проявлениями аллергии преобладала реакция на пыльцу бузины (21,5%), каштана (18,5%) и липы (18,5%) (рис. 1). В обеих группах минимальный процент сенсibilизации был отмечен на пыльцу ели и ясеня (не более 4,6%).

Изучение уровня специфических IgE к пыльце луговых трав показало, что в I группе чаще отмечалась аллергическая реакция на пыльцу полевицы (31,5%), костера (33,3%), тимopheевки (29,6%) и овсянницы (28,3%). Во II группе повышенные уровни специфических IgE были зарегистрированы в отношении таких трав, как полевица (31,80%), костер (27,7%) и тимopheевка (21,5%) (рис. 2). Следует отметить, что достоверные различия ($p < 0,001$) по спектру сенсibilизации между группами были выявлены в отношении тимopheевки. Данные различия достоверно реже ($p < 0,001$) регистрировали во II группе.

Особое место в нашем регионе занимает сенсibilизация к сорным травам, и это доказывают результаты проведенного нами исследования. Наиболее значимым среди данной группы аллергенов является пыльца амброзии: повышенные титры антител к ней имели 22 (40,7%) ребенка больных БА и 12 (18,5%) пациентов с АД ($p < 0,001$) (рис. 3). Также высокий уровень сенсibilизации у больных с респираторными проявлениями аллергии был зарегистрирован в отношении пыльцы лебеды (22,2%) и ромашки (14,8%). Тогда как у больных с АД сенсibilизация к пыльце сорных трав регистрировалась достоверно реже ($p = 0,023$).

Важно отметить, что поливалентную сенсibilизацию имело большинство обследованных нами пациентов (86,7%).

Обсуждение

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что сенсibilизация к пыльцевым аллергенам играет существенное значение в формировании аллергических заболеваний. Причём важно понимать, что спектр значимых аллергенов имеет существенное отличие в группах больных, страдающих БА и АД. Так, в рамках данного исследования установлено, что в Ростовской области среди пациентов, имеющих респираторные проявления аллергии, наиболее часто отмечается реакция на сорные и луговые травы (преимущественно амброзию, полевицу, костер и тимopheевку), тогда как на пыльцу деревьев реагируют менее трети больных. Тогда как в средней полосе России пыльца березы вызывает аллергическую реакцию

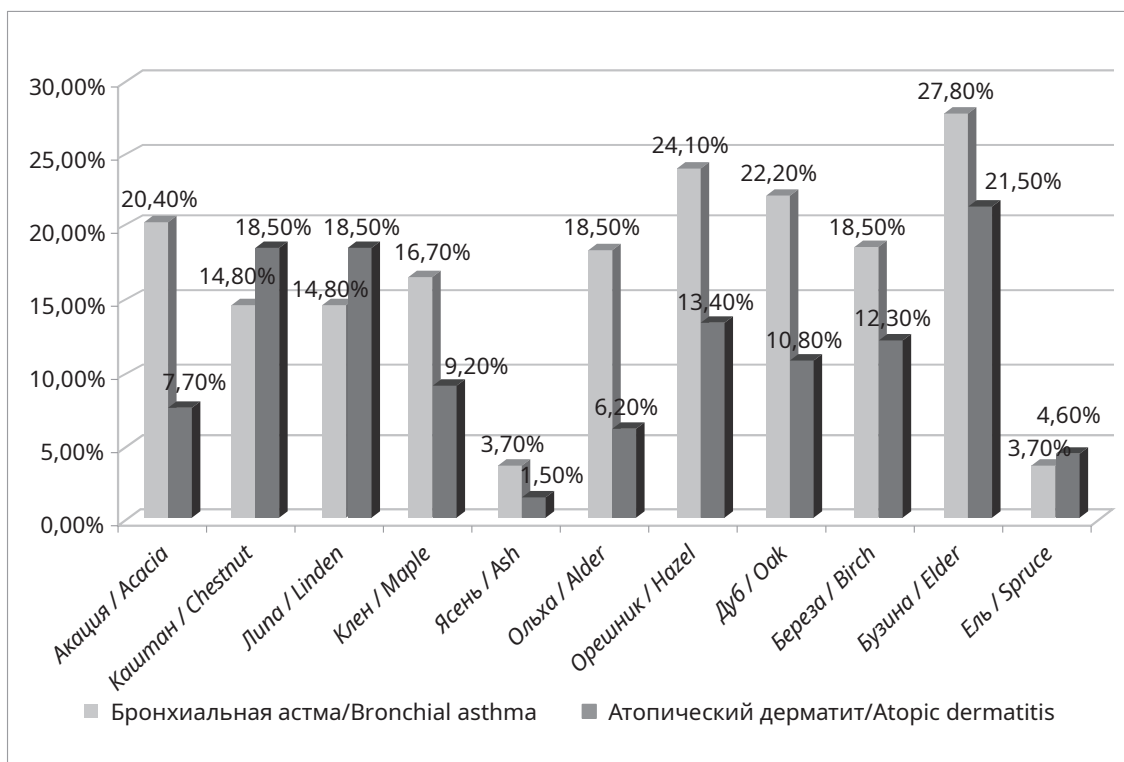


Рисунок 1. Спектр сенсibilизации к пыльцевым аллергенам деревьев у обследованных больных
Figure 1. Spectrum of sensitization to pollen allergens of trees in the examined patients.

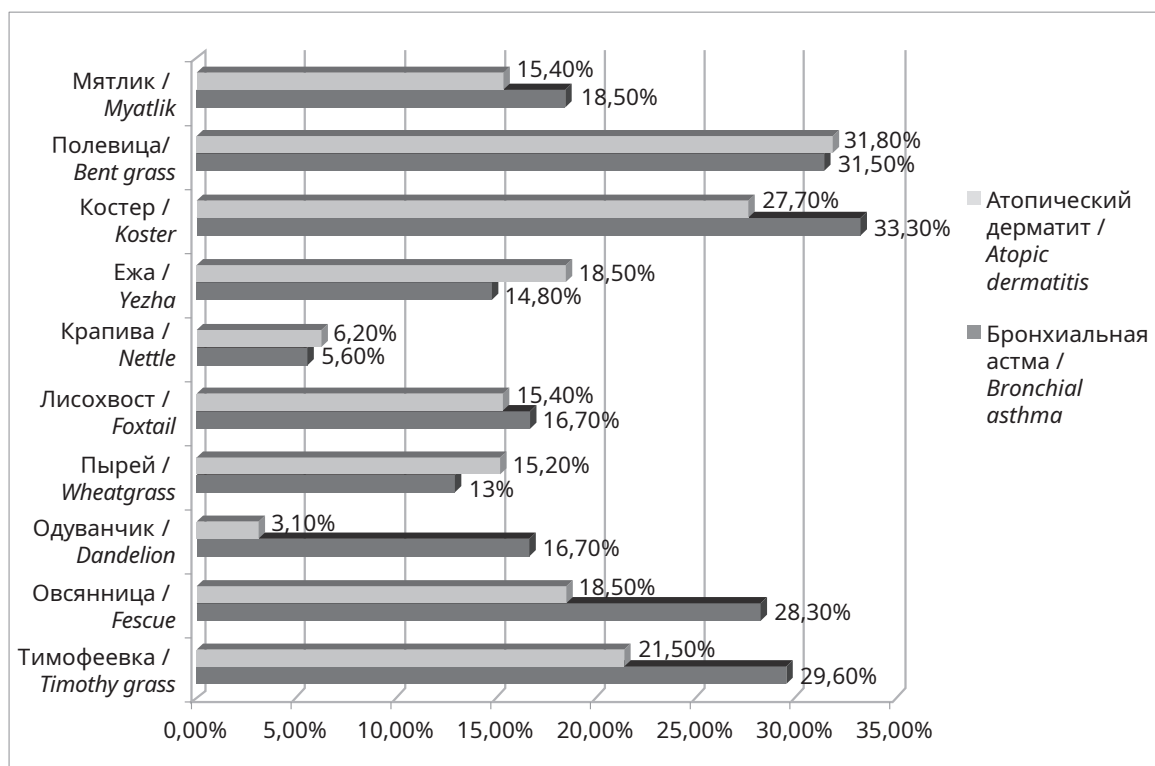


Рисунок 2. Спектр сенсibilизации к пыльце луговых трав у обследованных больных
Figure 2. Spectrum of sensitization to meadow grass pollen in the examined patients

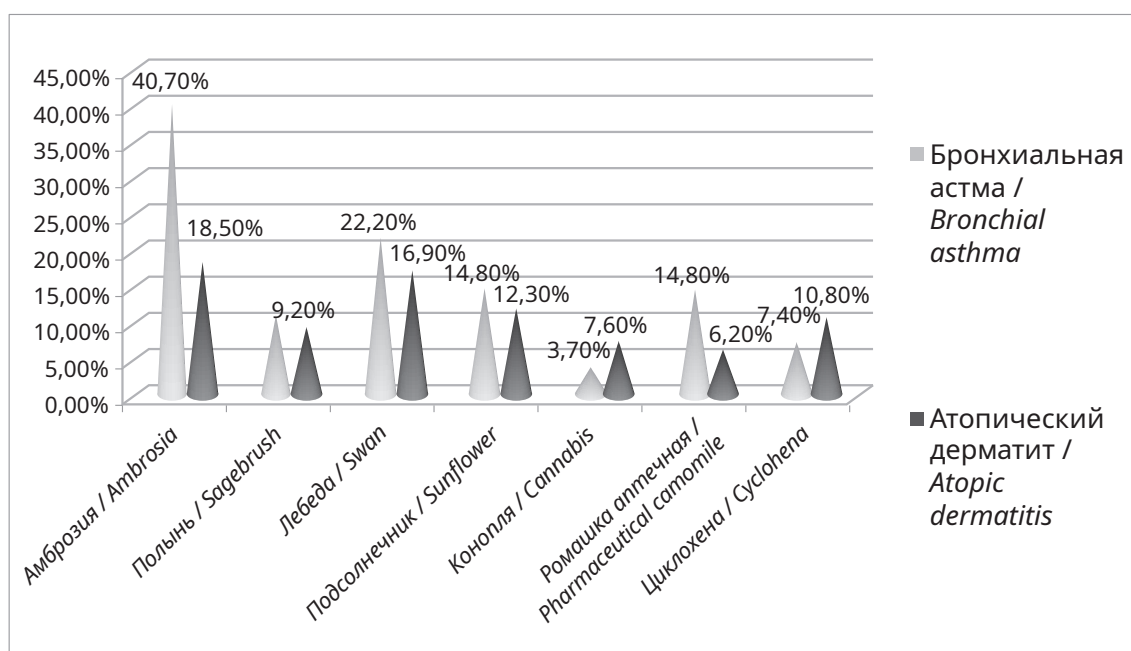


Рисунок 3. Спектр сенсибилизации к пыльце сорных трав у обследованных больных
Figure 3. Spectrum of sensitization to weed pollen in the examined patients

у 68,15% детей, в Московской области — у 62,1%, в Республике Саха — у 49,8%, в Тюменской области — у 40,3%, в Северном Казахстане — у 12,5% [1,6]. Экспериментальные данные показывают, что виды практически всех родовых комплексов семейства берёзовых (*Betulaceae*), встречающиеся в умеренной зоне России и сопредельных государств, представляют угрозу для детей как источники аллергенной пыльцы. Представители рода берёза (*Betula L.*) широко культивируются в населённых пунктах, а за их пределами массово представлены в естественных лесах и искусственных лесных насаждениях. Кроме того, экспериментально подтверждено, что поллинозы у детей вызывают представители семейств кленовые (*Aceraceae*), буковые (*Fagaceae*), маслиновые (*Oleaceae*), подорожниковые (*Plantaginaceae*), ореховые (*Juglandaceae*), липовые (*Tiliaceae*), губоцветные (*Lamiaceae*), бобовые (*Fabaceae*), ивовые (*Salicaceae*). Наибольшее количество симптомов аллергии вызывают такие представители, как ольха, бук, берёза, кедр, вяз, можжевельник, клен, шелковица, дуб, тополь и грецкий орех [7,8].

У более, чем трети больных с кожными проявлениями заболевания отмечается сенсибилизация на луговые травы (полевица и костер). Возможно, это связано с перекрёстной реакцией на пищевые продукты, которые употребляли дети, проживающие в данном регионе.

По данным некоторых авторов, пыльца трав является наиболее частой причиной аллергий [7,9]. Среди насекомоопыляемых сложноцветных, пыльца которых в очень ограниченных количествах переносится по воздуху и обычно попадает в организм ребенка при непосредственном контакте с растением или его отдельными частями, источником поллиноза является широко культивируемые на полях культуры, такие, например, как подсолнечник. Аллергия на пыльцу к нему отмечена у 32,1% детей, страдающих поллинозами в Московской области, у 28,6% — в Тульской области [3,9]. В то время как результаты наших исследований доказывают, что аллергическую реакцию на подсолнечник имеют всего лишь 14,8% больных БА и 12,3% детей с АД.

Закключение

Выявленное своеобразие спектра пыльцевой сенсибилизации у больных с БА и АД, проживающих на территории Ростовской области, показало, насколько значимо влияние сорных и луговых трав в патогенезе этих заболеваний. А данные, полученные в результате исследования, необходимы для разработки как современных методов диагностики, так и лечения пациентов с различными вариантами пыльцевой аллергии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES.

1. Мигачева Н.Б. Пыльцевая аллергия и пыльцевая сенсибилизация: новый взгляд на старую проблему. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022;1:4-15. Migacheva NB. Pollen allergy and pollen sensitization: a new look at an old subject. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022;1:4-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-4-15>
2. Барычева Л.Ю., Душина Л.В., Масальский С.С. Оценка эффективности подкожной иммунотерапии пыльцевыми аллергенами сорных трав. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022;1:16-26. Barycheva LYu, Dushina LV, Masalskiy SS. Evaluation of the effectiveness of subcutaneous pollen weed pollen allergens. *Allergology and Immunology in Pediatrics*.

- 2022;1:4-26.
<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-16-26>
3. Турганова Е.А., Косенкова Т.В., Новикова В.П. Особенности спектра сенсibilизации у детей, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести. Вопросы детской диетологии. 2018;16(3):23-27.
Turganova E.A., Kosenkova T.V., Novikova V.P. Specificities of the spectrum of sensitization in children suffering from moderate bronchial asthma. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2018;16(3): 23–27. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20953/1727-5784-2018-3-23-27>
 4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 6-е изд., перераб. и доп. Москва; 2022.
National program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”. 6th ed., revised. and additional. Moscow; 2022. (In Russ.).
 5. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31.
Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.)
<https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
 6. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Волков К.С., Эфендиева К.Е., и др. Интегративный анализ эпидемиологического профиля клинико-лабораторных маркеров сенсibilизации у детей: результаты поперечного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(2):118-133.
Levina L.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Volkov K.S., Efendieva K.Y., et al. Integrative Analysis of Epidemiological Profile of Sensitization Clinical Laboratory Markers in Children: Cross-Sectional Study Results. *Pediatric pharmacology*. 2021;18(2):118-133. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15690/pf.v18i2.2251>
 7. Душина Л.В., Барычева Л.Ю., Минасян М.М. Молекулярная аллергодиагностика и оптимизация аллергенспецифической иммунотерапии при сенсibilизации к пыльце сорных трав. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(3):422-423.
Dushina L.V., Barycheva L.Yu., Minasyan M.M. Molecular allergodiagnosics and optimization of allergen-specific immunotherapy in sensitization to weed pollen. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2020;15(3):422-423. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15100>
 8. Леонова К.Ю. Клинические особенности и профиль сенсibilизации у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой при пыльцевой аллергии. Неделя науки - 2018: материалы Международного молодежного форума, посвященного 80-летию юбилею Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь. 2018;266-267.
Leonova K.Yu. Clinical features and profile of sensitization in children with allergic rhinitis and bronchial asthma with pollen allergy. *Week of Science - 2018: materials of the International Youth Forum dedicated to the 80th anniversary of the Stavropol State Medical University, Stavropol*. 2018:266-267. (In Russ.).
EDN: [VSMVQA](#)
 9. Торшхоева Р.М. Аллергенспецифическая иммунотерапия в лечении и профилактике пыльцевой сенсibilизации у детей. Актуальные проблемы медицины и биологии. 2018;1:37-40.
Torshkhoeva R.M. Allergen-specific immunotherapy in the treatment and prevention of pollen sensitization in children. *Actual problems of medicine and biology*. 2018;1:37-40. (In Russ.).
eLIBRARY ID: [32794975](#) EDN: [YVXBMS](#)

Информация об авторах

Лебеденко Александр Анатольевич, профессор, д.м.н., зав. кафедрой детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; leb.rost@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>.

Семерник Ольга Евгеньевна, доцент, д.м.н., доцент кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; semernick@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3769-8014>.

Янченко Владимир Вилиянинович, доцент, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь; rst_vitebsk@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9789-9870>.

Аляхнович Наталья Сергеевна, доцент, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь; alyahnovich@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>.

Рудякова Виктория Сергеевна, студентка 6 курса педиатрического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; rudyakova.v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6708-3686>

Information about the authors

Alexander A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases No. 2, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; leb.rost@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>

Olga E. Semernik, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Children's Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; semernick@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3769-8014>

Uladzimir V. Yanchanka, Associate Professor, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Clinical Immunology and Allergology Department, Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus; rst_vitebsk@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9789-9870>

Natalia S. Aliakhnovich, Associate Professor, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Clinical Immunology and Allergology Department, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus; alyahnovich@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>

Victoria S. Rudyakova, 6th year student of the Pediatric Faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; rudyakova.v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6708-3686>

Авторский вклад.

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи.

Authors' contribution.

All authors have made an equal contribution to the writing of the article.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest.

The authors declare that there is no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 03.11.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 14.11.2022

Принята к публикации / Accepted: 23.11.2022

Оригинальная статья

УДК: 616-053.31-056.7:577.112

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-56-65>

Клинический случай семейной формы наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных болезней (дефицит Д-бифункционального белка) в неонатальном периоде (кодирование по МКБ-10 — E88.8)

С.Б. Бережанская, А.А. Афонин, Н.Н. Вострых, К.И. Лазарева, И.Г. Логинова, Л.В. Кравченко,
А.В. Медоян, Л.И. Монат

Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Наталья Николаевна Вострых, N.Vostrykh@rniiap.ru

Аннотация. Представлен клинический случай семейной формы дефицита пероксисомального D-бифункционального белка (DBP) (OMIM 261515) с неблагоприятным (летальным) исходом, обусловленным мутацией в 17β-гидрокси стероиддегидрогеназе 4 типа (HSD17B4) с нуклеотидной заменой chr5:118788316G>A в гомозиготном состоянии. (дефицит D-бифункционального белка или недостаточность 17-бета-гидроксистероид дегидрогеназы IV). Дефицит бифункционального белка является аутосомно-рецессивным врожденным дефектом пероксисомального окисления жирных кислот. Общая частота встречаемости заболеваемости — 1:50000 новорожденных. Большинство пероксисомальных расстройств проявляются в раннем неонатальном периоде крайне тяжёлым течением и фенотипическими особенностями, что облегчает их диагностику. В этом их отличие от заболеваний с более мягким и пролонгированным течением, дебютировавших в разные возрастные периоды, часто не имевших неонатальных или инфантильных симптомов и сопровождавшихся, в ряде случаев, удовлетворительными когнитивными функциями.

Ключевые слова: пероксисомальный D-бифункциональный белок, бета-окисление жирных кислот, фенотип, генотип, неонатальный период.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Бережанская С.Б., Афонин А.А., Вострых Н.Н., Лазарева К.И., Логинова И.Г., Кравченко Л.В., Медоян А.В., Монат Л.И. Клинический случай семейной формы наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных болезней (дефицит Д-бифункционального белка) в неонатальном периоде (Кодирование по МКБ-10 E88.8). *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):56-65. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-56-65

A clinical case of a familial form of hereditary metabolic disease from the group of peroxisomal diseases (D-bifunctional protein deficiency) in the neonatal period

S.B. Berezhanskaya, A.A. Afonin, N.N. Vostrikh, K.I. Lazareva, I.G. Loginova, L.V. Kravchenko,
A.V. Medoyan, L.I. Monat

Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Natalya N. Vostrykh, N.Vostrykh@rniiap.ru

Abstract. A clinical case of a familial form of peroxisomal D-bifunctional protein (DBP) deficiency (OMIM 261515) with an unfavorable (fatal) outcome caused by a mutation in type 4 17β-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD17B4) with a nucleotide replacement of chr5:118788316G>A in the homozygous state is presented. (D-bifunctional protein deficiency or 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase IV deficiency). Bifunctional protein deficiency is an autosomal recessive birth defect of peroxisomal fatty acid oxidation. The total incidence of morbidity is one case per 50,000 newborns. Most peroxisomal disorders manifest in the early neonatal period with an extremely severe course and phenotypic features, which facilitates their diagnosis. This is the difference between them and diseases with a milder and prolonged course, which debuted at different age periods, often had no neonatal or infantile symptoms and were accompanied, in some cases, by satisfactory cognitive functions. The purpose of the report was to highlight the clinical manifestations, variants of the course and complexity of the diagnosis of peroxisomal disorders to a wide range of doctors of different specialization: in the field of perinatology, pediatrics, neurology, genetics, endocrinology.

Keywords: peroxisomal D-bifunctional protein, beta-oxidation of fatty acids, phenotype, genotype, neonatal period.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Berezhanskaya S.B., Afonin A.A., Vostrikh N.N., Lazareva K.I., Loginova I.G., Kravchenko L.V., Medoyan A.V., Monat L.I. A clinical case of a familial form of hereditary metabolic disease from the group of peroxisomal diseases (D-bifunctional protein deficiency) in the neonatal period. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):56-65. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-56-65

Целью сообщения явилось освещение клинических проявлений, вариантов течения и сложности диагностики пероксисомальных расстройств широкому кругу врачей разной специализации (в области перинатологии, педиатрии, неврологии, генетики, эндокринологии).

Клинико-патогенетические механизмы пероксисомальных расстройств

Нарушения биогенеза пероксисом — группа наследственных заболеваний человека, в основе которых лежит дефицит функциональной активности пероксисом, обусловленный их полным отсутствием или недостаточным количеством в клетках организма. Пероксисомы были открыты в 1954 г. и явились последними неизученными органеллами в клетке. Матрикс пероксисомы имеет гранулярную структуру и содержит большое количество белков, но ДНК и рибосомы в нём отсутствуют. Клетки млекопитающих (за исключением эритроцитов) содержат сотни пероксисом, с наибольшим количеством их в печени, головном мозге и почках [1]. Наиболее важной функцией эукариотических клеток является β -окисление жирных кислот, которое может протекать как в митохондриях, так и в пероксисомах по четырёхступенчатому пути, включающему дегидрирование, гидратацию, снова дегидрирование и тиолитическое расщепление. Существуют большие различия между митохондриальной и пероксисомальной системами β -окисления в отношении как их ферментативной организации, так и роли в клеточном окислении жирных кислот. Митохондрии участвуют в β -окислении большей части жирных кислот, получаемых из нашего повседневного рациона, тогда как пероксисомы играют незаменимую роль в окислении жирных кислот с очень длинной цепью, жирных кислот с разветвленной цепью, таких как пристановая кислота, и желчных кислот промежуточных соединений, таких как дигидроксихолестановая (ДНХА) и тригидроксихолестановая (ТНХА) кислоты. Если изначально считалось, что пероксисомы играют лишь незначительную роль в метаболизме млекопитающих, стало очевидно, что они катализируют основные реакции в ряде различных метаболических путей и таким образом играют незаменимую роль в промежуточном метаболизме. [2]. Пероксисома, подобно митохондрии, является одним из главных центров утилизации кислорода в клетке, но в результате пероксисомального окисления образуется перекись водорода, а не макроэргические соединения. Установлены две основные модели биогенеза пероксисом, предусматривающие участие в их биогенезе специальных белков, получивших название пероксины. Они обозначаются аббревиатурой Рехр и номером, соответствующим порядку их обнаружения. К настоящему времени открыто 32 пероксины, из них у человека описано 14. Пероксины принимают участие в сборке зрелой, функциональной пероксисомы за счёт участия в импорте белков в пероксисомы, биогенезе пероксисомных мембран и делении этих органелл.

Мутации в генах 14 пероксинов могут приводить к наследственным нарушениям биогенеза пероксисом. Мутации в разных генах могут приводить к одному клиническому фенотипу. В то же время мутации одного гена могут обуславливать разные клинические формы. Наиболее часто встречаются нарушения гена Рехр 1.

Важность пероксисом для человека очевидна благодаря существованию группы наследственных заболеваний, пероксисомальных расстройств, вызванных нарушением одной или нескольких пероксисомных функций. Проявлением этой группы заболеваний принято считать церебро-гепато-ренальный (Цельвегер) синдром. У больных этим заболеванием отсутствуют морфологически различимые пероксисомы, что приводит к утрате практически всех пероксисомных функций. Клинически у пациентов с синдромом Цельвегера наблюдается большое разнообразие тяжёлых аномалий, часто приводящих к ранней смерти [3,4]. Тип наследования — аутомно-рецессивный. Суммарная частота заболеваний из группы пероксисомных болезней в США составляет 1:50 000 живых новорождённых. Эпидемиологические данные по России не представлены. Таким образом, именно дефекты пероксинов определяют нарушение биогенеза пероксисом, которые впервые описаны при синдроме Цельвегера[5].

Классически в группу пероксисомных болезней спектра синдрома Цельвегера входят неонатальная адренолейкодистрофия и инфантильная болезнь Рефсума (ИБР). Указанные нарушения являются тремя проявлениями продолжающегося заболевания, от наиболее до наименее тяжёлого. Вызывающий заболевание генетический дефект возникает в 1 из, по крайней мере, 11 генов, участвующих в формировании пероксисом или импорте протеинов (РЕХ-семейство генов). Проявления включают дисморфизм лица, пороки развития центральной нервной системы, демиелинизацию, неонатальные судороги, гипотонию, гепатомегалию, кистоз почек, короткие конечности с шероховатым эпифизом (точечная хондродисплазия), катаракту, ретинопатию, дефицит слуха, задержку психомоторного развития и периферическую нейропатию. Биохимический диагноз устанавливается путём выявления повышенного уровня в крови очень длинноцепочечных жирных кислот (VLCFA), имеющих 20–26 атомов углерода, фитановой кислоты, промежуточных желчных кислот и пипеколиновой кислоты.

Экспериментальными исследованиями показано, что на каждом этапе пути пероксисомального β -окисления участвуют несколько ферментов. У человека идентифицированы две ацил-КоА-оксидазы с различной субстратной специфичностью

На рубеже XX в. был описан новый фермент пероксисомального β -окисления, названный D- бифункциональным белком (D-BP) с активностью еноил-КоА-гидратазы и 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, в первую очередь реагирующий с α -метилвыми жирными кислотами,

такими как пристановая кислота, ди- и тригидрокси-холестановая кислоты. Последующие результаты показали, что идентифицированный D-бифункциональный белок играет существенную роль в пути пероксисомального β -окисления и не может быть компенсирован известным ранее L-специфическим бифункциональным белком (L-BP) [6]. Именно эти данные помогли выявить дефект у некоторых пациентов, страдающих расстройством пероксисомального β -окисления, как считалось ранее, неизвестного происхождения. [7] Термин «D-бифункциональный белок» возник в связи с тем, что этот единственный фермент содержит несколько активных доменов, ответственных за последовательные стадии пероксисомального β -окисления.

Ген HSD17B4, картированный на 5-й хромосоме в локусе 5q23.1, кодирует D-бифункциональный белок (DBP), представляющий собой многофункциональный фермент, катализирующий вторую и третью стадии пероксисомального β -окисления жирных кислот и их производных [8,9,10].

DBP представляет собой гомодимерный фермент с субъединицами 79 кДа и содержит три функциональных домена: 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназу, 2-эноил-КоА-гидратазу и домен, подобный белку-носителю стерола 2. Три функциональные единицы DBP необходимы для разложения жирных кислот с очень длинной цепью (VLCFA), α -метильных жирных кислот с разветвлённой цепью и промежуточных продуктов желчных кислот, таких как DHCA и THCA [11].

Дефицит D-функционального белка подразделяется на три подтипа в зависимости от недостаточной активности фермента. Дефицит ДАД I типа представляет собой дефицит активности как 2-эноил-КоА-гидратазы, так и 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, ДАД II типа — это дефицит только гидратазной активности, а ДАД III типа — дефицит только дегидрогеназной активности [3,12]. Все три типа имеют сходную клиническую картину, однако различаются по степени тяжести. Так, пациенты с дефицитом I типа демонстрировали самые тяжёлые симптомы со средней продолжительностью жизни в 6,9 месяца, в то время как у пациентов со II и III типами продолжительность жизни составила 10,7 и 17,6 месяцев соответственно [11].

Недавний клинический и биохимический обзор более 100 пациентов с дефицитом ДАД задокументировал сходный клинический фенотип среди пациентов со всеми тремя биохимическими подтипами [13,14]. Большинство младенцев (>80%) с дефицитом ДАД умирает в возрасте до 2 лет [13]. Биохимическое тестирование обычно выявляет повышенные в плазме уровни C26:0, DHCA, THCA, а также пристановой кислоты и её предшественника — фитановой кислоты [15]. Только у небольшой части (<2%) пациентов с дефицитом ДАД биохимические показатели были нормальные [13,16,17].

Классический фенотип наследственной болезни пероксисом (НБП) — синдром Целвегера (СЦ) — впервые описан в 1964 г. [18]. Он получил указанное название в 1969 г. Отличительной особенностью заболевания, как указано выше, является врождённый комплекс черепно-лицевых дисморфий [19]. Уже в первые часы жизни

новорождённые с данной патологией находятся в крайне тяжёлом состоянии. В последующие дни в клинической картине начинают доминировать нарушения со стороны нервной и пищеварительной систем.

Нарушения нервной системы характеризуются тяжёлой генерализованной мышечной гипотонией, вялым сосанием (кормление через зонд), отсутствием реакции на окружающее, судорогами, гипорефлексией (арефлексией), грубой задержкой психомоторного развития, изменениями на ЭЭГ. Со стороны пищеварительной системы — гепатомегалия, желтуха, неспецифические нарушения пищеварения, гипотрофия и задержка роста. Нередко на фоне синдрома мальабсорбции с гипопропротеинемией и гипохолестеринемией развиваются печёночная недостаточность и судороги. В печени при УЗИ и биопсии выявляются холестаз, перипортальное воспаление, кистозные изменения, сидероз, фиброз, переходящий в цирроз. Со стороны почек — поликистоз, выявляемый при УЗИ. Органы зрения — нистагм, эпикант, помутнение роговицы, глаукома, катаракта, пигментная ретинопатия и атрофия зрительного нерва. Слух — нейросенсорная глухота. КТ и МРТ головного мозга определяют множественные мелкие перивентрикулярные кисты и диффузную демиелинизацию вдоль силвиевой борозды и фронтопарietальной области, нарушение рисунка извилин в виде комбинации пахирии и полимикрии. Описанные изменения могут быть выявлены с помощью УЗИ плода уже в третьем триместре беременности. Смерть при СЦ обычно наступает на первом году жизни на фоне тяжёлой гипотрофии, прогрессирующей печёночной недостаточности. В связи с редкостью, особенностями и вариативностью клинического течения синдрома Целвегера приводим собственное наблюдение.

Описание клинического случая

Мальчик В., родился 01.09.2021 г. от 3-й беременности (1-я бер. — роды в 2010 г., мальчик, здоров; 2-я бер. — роды в 2019 г., мальчик, умер в 11 мес., диагноз — «Пероксисомное заболевание») у женщины 34 лет. Мать страдала ожирением I степени, кардиомиопатией при метаболических нарушениях, протекавшей на фоне приёма дюфастона в 8–10 недель, при генетическом скрининге — низкий риск ХА, во 2-м триместре ГТТ не сдавала, 3-й триместр без особенностей. Мальчик В. родился от 3-х оперативных родов (2 рубца на матке) в сроке гестации 39 недель, массой тела при рождении 3700 г, длиной 52 см, с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов в удовлетворительном состоянии, с ухудшением до средне-тяжёлого состояния в первые сутки жизни за счёт появления неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения, слабого сосания.

Учитывая тяжесть состояния ребенка, нарастание неврологической симптоматики, отягощённый наследственный анамнез матери был предложен перевод в ОПН, от которого она отказалась.

Однако на 8-е сутки (9.09.2021 г.) ребенок был доставлен бригадой СП в ОПННД НИИАП с жалобами на сохраняющиеся в течение дня и нарастающие по частоте и интенсивности судороги, вялое сосание, поёрыхивания, отказ от еды.

Масса тела при поступлении — 3487,0 грамм, длина тела — 54 см, окружность головы — 38 см, окружность груди — 32 см.

Общее состояние при поступлении было расценено как тяжёлое, обусловленное генерализованными клонико-тоническими судорогами в виде тонического напряжения в нижних конечностях с «конской стопой» и тонических судорог в верхних конечностях с приведением их к туловищу, плавающих движений глазных яблок, симптома «заходящего солнца» с последующим болезненным плачем к концу приступа. Зрачок сужен равномерно с двух сторон, реакция на свет отсутствует. Длительность приступа продолжительностью около 1 минуты. После окончания приступа реакция на осмотр резко снижена, при болевом раздражении слабая гримаса. Физиологические рефлексы орально-спинальных автоматизмов угнетены, сосательный и глотательный рефлексы угнетены. Реакция на введение орогастрального зонда слабая негативная, «пенистое» отделяемое изо рта. В двигательной сфере — поза «лягушки», симптомокомплекс «вялого» ребенка. Объём активных движений резко снижен. Выраженная диффузная гипотония. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей не вызываются. Брюшные рефлексы не вызываются. При вертикальном «подвешивании» провисает. «Вытянутая» шея, была фиксирована воротником Шанца. Варусная установка стоп.

Кожа суховатая на ощупь, бледная с субиктеричным оттенком (уровень общего билирубина транскутанно — 150 мкмоль/л), периоральный и акроцианоз. Склеры субиктеричные. Отёков, пастозности нет. Тургор мягких тканей снижен, подкожно-жировой слой истончен, кожа собирается в складку. Мышечная система развита слабо. Лимфатические узлы не увеличены. Отмечается «закрытие» и серозное отделяемое из левого глаза. Форма черепа гидроцефальная, большой родничок (1,5×1,5 см), не напряжён, не пульсирует, сагиттальный шов открыт, м. р. — 0,5×0,5 см, между большим и малым родничками добавочный родничок 0,5×0,5 см. Умеренное расширение венозной сети на голове. Грудная клетка воронкообразная, конечности не деформированы. Дыхание без участия вспомогательной мускулатуры, дизритмичное, поверхностное, аускультативно-ослабленное в обоих лёгких, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Границы сердца соответствуют возрастной норме, тоны сердца ритмичные, приглушены, нежный систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, умеренно вздут, гипотония мышц передней брюшной стенки. Печень выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги, край эластичный. Селезенка не пальпируется. Мочеполовая система сформирована по мужскому типу, яички в мошонке, поднимаются в паховый канал.

При поступлении был поставлен диагноз «Церебральная ишемия 2 степени, острый период, синдром угнетения, тяжёлое течение. Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 2 степени с 2-х сторон. Пери-интравентрикулярное кровоизлияние (ПВК) 1 степени. Неонатальные судороги. Наследственное генетическое заболевание, неуточненное».

За время наблюдения было проведено клинико-лабораторное и инструментальное исследования, выявившие следующее:

- в общем анализе крови нарастающий лейкоцитоз до $17,4 \times 10^9/\text{л}$ (от 25.09), сдвиг в нейтрофильной формуле до 6% п/я (от 28.09), нарастание моноцитоза $19 \rightarrow 25\%$ (от 28.09), нормативный уровень тромбоцитов ($291 \times 10^9/\text{л}$) и гемоглобина (169–126 г/л);

- отсутствие воспалительных изменений в общем анализе мочи;

- отрицательный уровень С-реактивного белка, свидетельствующий об отсутствии системной воспалительной реакции;

- отсутствие ДНК вирусов группы герпесов в моче и крови (ПЦР);

- наличие IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу простого герпеса (ВПГ) 1,2 типа, вирусу гепатита человека (ВГЧ) 6 типа, вирусу Эпштейна-Барра (ВЭБ), вероятно, свидетельствующее в пользу материнских антител;

- нормативные значения гормонов щитовидной железы (Т4 св. 1 — 6,9 пмоль/л, ТТГ — 4,88 мкМЕ/мл);

- отсутствие признаков гипокоагуляции по результатам коагулограммы крови (протромбиновый индекс (ПТИ) — 101,2%, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 40,3 сек., Протр. вр. — 11,5 сек., тромб вр. — 17,9 сек., фибриноген — 3,92 г/л);

- при биохимическом исследовании крови умеренное повышение уровня общего билирубина до 159,5 мкмоль/л (прямой 11,8 мкмоль/л), умеренное снижение уровня креатинина до 23 мкмоль/л, нормативные показатели фосфорно-кальциевого обмена, магния — 1,12 ммоль/л, уровня КФК — 151 ед./л;

- умеренно выраженная однократно гиперлактатемия до 3,62 ммоль/л с нормализацией данного показателя в последующих анализах, умеренная дисэлектролитемия, по данным кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови;

- при бактериологическом исследовании посевов отделяемого зева и носа, — выявлен *Enterobacter cloacae* (10⁷);

- при проведении рентгенограммы органов грудной клетки и органов брюшной полости от 9.09 рентген-картина двустороннего усиления бронхо-сосудистого рисунка, от 27.09 в динамике — рентген-картина двустороннего снижения пневматизации лёгочной ткани, более выраженного справа, гиперпневматизации петель кишечника;

- при проведении нейросонографии от 9.09 выявленные признаки ишемии паренхимы мозга, ВЖК 2 ст. с 2-х сторон, ПВК 1 ст. справа;

- по данным проведенной ЭКГ, синусовый ритм с ЧСС 140–160 уд./мин., умеренные изменения в миокарде желудочков, повышение биоэлектрической активности миокарда правого желудочка;

- в полученном заключении ЭЭГ-мониторирования в течение 1 часа, проведенного 20.09.21 г., по ходу фоновой записи в состоянии пассивного бодрствования на фоне основного ритма сниженных амплитудных характеристик в виде тета-бета дезорганизации регистрируется мультирегионарная эпиактивность в правых и независимо левых центрально-париетальных отведениях в виде

колебаний типа ОМВ, пик-медленная волна, пики амплитудой до 96мкВ, а также в правых лобных отведениях изолированно и в структуре регионарного замедления. Индекс эпилептиформной активности в целом невысокий. Зональные различия сглажены. Проба с ОГ-ЗГ-реакция активации снижена;

- при осмотре окулистом глазного дна 14.09.22 г. выявлена ангиопатия сетчатки 1 степени обоих глаз, дакриоцистит новорождённого слева;

- неврологом 9.09.22 г. был поставлен диагноз «Церебральная ишемия (ЦИ) 2 степени, острый период, синдром угнетения, тяжёлое течение. ВЖК 2-й степени с 2-х сторон. ПВК 1 степени. Неонатальные судороги. Наследственное генетическое заболевание неуточненное».

- при проведении консультации врача-генетика с учётом анамнеза ребенка, клинических проявлений заболевания, представленных родителями результатов онлайн-консультации после смерти ребенка с врачом-генетиком «Центра предиктивной диагностики» в г. Москве, указавшим на наличие у умершего ребенка семейной формы наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных заболеваний - дефицит D-бифункционального белка (OMIM 261515), родившегося у супругов с вероятным гетерозиготным носительством патогенной миссенс-мутации в гене HSD17B4, позволили говорить о выявлении повторного аналогичного заболевания и подтвердили сделанный прогноз потомства в браке родителей о высоком риске (25% в каждую беременность независимо от пола будущего ребенка) повторения семейного наследственного метаболического пероксисомного заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования (дефицит D-бифункционального белка или недостаточность 17-бета-гидроксистероид дегидрогеназы IV).

На фоне проведения поликомпонентной терапии в отделении патологии новорождённых (ОПН) с 09.09.2021 г. состояние ребенка было стабилизировано, купированы судороги. Однако в возрасте 1 месяца состояние его вновь ухудшилось, что потребовало перевода в анестезиолого-реанимационное отделение (АРО). Состояние ребенка на момент поступления в АРО крайне тяжёлое, обусловленное дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой. Объективно реакция на осмотр резко снижена, двигательная активность отсутствует. Атония, арефлексия. Судорог на момент осмотра нет. Реакция зрачков на свет живая. Большой родничок не напряжен. Кожа бледно-серая, периоральный и акроцианоз, уменьшающийся при проведении оксигенотерапии. Тургор тканей снижен, на коже передней брюшной стенки расширенная венозная сеть. Тоны сердца глухие, ритмичные. Пульс удовлетворительного напряжения и наполнения. С аппаратом ИВЛ дезадаптирован. Аускультативно-ослабленное дыхание в обоих лёгких, особенно в задне-нижних отделах, крепитирующие хрипы над всей поверхностью лёгких. Живот мягкий, умеренно вздут, перистальтика выслушивается. Печень пальпируется на 3,0 см, селезенка 1,0 см от края реберной дуги. Мочеиспускание свободное, моча соломенно-желтая. Стула при осмотре не было. В отделении проводилась поликомпонентная интенсивная и респираторная терапия (инфузионная терапия, антибактериальная терапия,

иммунотерапия, антифунгальная, гепаринотерапия, противосудорожная терапия, симптоматическая терапия: увлажненный кислород через лицевую маску, назальные канюли, ИВЛ, ВЧ ИВЛ с оксидом азота, пробиотики, коррекция анемии эритроцитарной взвесью (0 (1) резус положительной 5.10.22, 6.10.22, 11.10.22 г.), энтеральное вскармливание через зонд смесью НАН, Пре-НАН. Несмотря на весь комплекс проводимых мероприятий, 12.10.202 г.1 в возрасте 1,5 месяцев ребенок умер.

Таким образом, быстрое ухудшение состояния после рождения, фенотипические особенности (дисморфизм лица), клиническая картина заболевания (генерализованная мышечная гипотония, вялое сосание (кормление через зонд), отсутствие реакции на окружающее, судороги, арефлексия, желтуха), наследственный анамнез (оба родителя являются носителями патогенного варианта с.46G>A (p.G16S) в гене HSD17B4 (OMIM 601860); в семье был ребенок, причиной смерти которого стало наследственное метаболическое пероксисомное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования (дефицит D-бифункционального белка или недостаточность 17-бета-гидроксистероид дегидрогеназы IV)) и подтверждение генетического дефекта в данном случае позволило поставить основной диагноз — «Семейная форма наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных болезней, дефицит D-бифункционального белка (OMIM261515) (патогенная миссенс-мутация в гене 17-бета-гидроксистероид дегидрогеназы IV (HSD17B4) с развитием синдрома мышечной гипотонии, ранних неонатальных судорог, макрокрании, задержки психо-моторного развития, нейросенсорной тугоухости».

Посмертный диагноз был представлен двумя основными конкурирующими клиническими диагнозами:

1. E88.8 Семейная форма наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных болезней - дефицит D-бифункционального белка (OMIM261515) (патогенная миссенс-мутация в гене 17-бета-гидроксистероид дегидрогеназы IV (HSD17B4) с развитием синдрома мышечной гипотонии, ранних неонатальных судорог, макрокрании, задержки психо-моторного развития, нейросенсорной тугоухости.

2. A 41.9 Бактериальный сепсис, неуточненный, с развитием ринита, двусторонней бронхопневмонии, ДН 0-III, гепатита, анемии на фоне иммунодефицитного состояния.

Осложнения основного диагноза: Синдром полиорганной недостаточности: ДН III степени, ССН III степени, кома III, отёк лёгких, отёк мозга; персистирующая лёгочная гипертензия.

Полиморфизм и возрастные особенности фенотипического спектра дефицита ДАД

Следует отметить, что фенотипический спектр дефицита ДАД до конца не ясен. Из представленного случая следует, что наиболее частым проявлением наследственного метаболического пероксисомного заболевания является неонатальное или инфантильное начало тяжелого неизлечимого быстро прогрессирующего

мультисистемного расстройства [20], хотя были сообщения о позднем начале и медленно прогрессирующем заболевании, когда пациенты имели нормальный метаболический профиль и сложные гетерозиготные мутации, приведшие, например, к потере слуха, симптомам и признакам нарушения развития нервной системы [7,16,21,22].

Приведены сведения [13,14] о расширении клинически, биохимически и молекулярно фенотипического спектра, что позволило в определённой степени установить корреляцию генотип-фенотип. Показано, что почти все дети с неонатальной гипотонией и судорогами умерли в течение первых 2 лет жизни, не достигнув каких-либо вех развития. Однако немногие пациенты выживали после 2 лет. В то же время у пяти из них выживаемость была более продолжительной (>7,5 лет). В целом пациенты с менее тяжёлым поражением имели преимущественно больше миссенс-мутаций по сравнению с пациентами с более тяжёлым поражением, у которых преобладали мутации, приводящие к преждевременному процессу терминации белка из-за структурных аномалий, влияющих на белок DBP в целом [20]. Наряду с традиционно выявляемыми нарушениями в доступной литературе представлены клинические и лабораторные наблюдения атипичных фетальных проявлений, характеризующихся, например, дефицитом D-бифункционального белка у плода с асцитом, многоводием и контрактурами рук и ног [23]. Подобные аномалии развития плода, включавшие хилезный асцит, многоводие, когтистые руки и молоткообразные пальцы, были выявлены у младенца с миссенс-мутацией R106P и делецией 52 п. н. в гене пероксисомального фермента β -окисления, D-3-гидроксиацил-КоА-дегидратазы и D-3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы D-бифункционального белка. Больная с выраженной задержкой психомоторного развития и черепно-лицевым дисморфизмом умерла в возрасте 7 мес.

В доступной литературе увеличивается число случаев, свидетельствующих, что мутации HSD17B4 могут более продолжительный сохраняться без выраженных клинических проявлений и быть идентифицированы, например, при относительно медленно прогрессирующем юношеском заболевании, включающем мозжечковую атаксию, потерю слуха, периферическую невропатию и преждевременную недостаточность яичников.

Представляет интерес сообщение о двух мальчиках из одной семьи (братьях), которые не имели никаких неонатальных симптомов, более того, они продолжали демонстрировать удовлетворительные когнитивные функции. Медленное клиническое течение дефицита ДАД у данных пациентов впервые позволило провести серийное электродиагностическое тестирование. Клинические осмотры и исследования нервной проводимости в течение нескольких лет документировали постепенное снижение координации, отражающее нарастающую дисфункцию мозжечка и чувствительных нервов. Прогрессирующая сенсомоторная полинейропатия демонстрировала равномерное замедление скорости проводимости, напоминающее то, что наблюдается при многих наследственных демиелинизирующих полиневропатиях (например, Шарко-Мари-Тута, тип 1). У старшего брата

не только продемонстрирована прогрессирующая демиелинизация (увеличение латентности и замедление скорости проведения), но также признаки прогрессирующей, зависящей от длины потери аксонов. Данное исследование подтвердило, что расширение использования секвенирования при нетрадиционных вариантах дефицита ДАД улучшит понимание фенотипического спектра и естественного течения подобных заболеваний. Авторы предполагают, что фенотип DBP, наблюдаемый в этой семье, представляет собой отдельный и новый подтип дефицита DBP, который был назван типом IV на основании наличия миссенс-мутации в каждом из доменов DBP, сниженной, но обнаруживаемой активности гидратазы и дегидрогеназы и относительно мягких клинических и биохимических особенностей. Без секвенирования экзона диагноз дефицита ДАД, возможно, не был бы поставлен у этих пациентов, учитывая их нормальные биохимические анализы в плазме и моче, что подчеркивает важность секвенирования экзона как диагностического инструмента, особенно при фенотипически и генотипически гетерогенных заболеваниях или в случаях с атипичными клиническими проявлениями. [7].

В последние годы увеличилось число сообщений о более лёгких случаях с нормальными или атипичными биохимическими профилями [24]. Лица с дефицитом DBP подвержены риску развития дисфункции надпочечников из-за выраженного клинического совпадения с нарушениями биогенеза пероксисом, гомологии DBP со стероидпревращающим ферментом и ранее сообщавшихся изменениях в коре надпочечников у пациентов с дефицитом DBP [25,26,27,28,29]. Однако более чем в 130 случаях дефицита ДАД, описанных в литературе на сегодняшний день, имеется ограниченное количество сообщений о проявлении дисфункции надпочечников [30]. Анализ проведённых в этом направлении клинических случаев позволил обратить внимание на то, что у многих пациентов с дефицитом ДАД наблюдается тяжёлая неонатальная форма, связанная с ранней смертью, в возрасте около 2 лет [14], поэтому первичная надпочечниковая недостаточность могла не проявиться на момент смерти или остаться незамеченной. В 2006 г. Ferdinandusse et al. обнаружили посмертную атрофию коры надпочечников у 5 из 12 пациентов с дефицитом ДАД [13], что согласуется с описанием малых надпочечников с потерей всех трёх зон коры у пациента с дефицитом ДАД [29]. Это открытие может свидетельствовать о том, что у данных пациентов имела место надпочечниковая недостаточность и, согласно выводам авторов, перед смертью могли бы быть лабораторные признаки дисфункции надпочечников.

Более того, полное экзомное секвенирование позволило диагностировать дефицит пероксисомального D-бифункционального белка не только в старших возрастных группах детей, но и у взрослых. Они представлены братом 38 лет и двумя сестрами 39 и 35 лет некротического итальянского происхождения, с медленно прогрессирующим ювенильным фенотипом, включающим мозжечковую атрофию и атаксию, снижение интеллекта, потерю слуха, гипогонадизм, гиперрефлексию, демиелинизирующую сенсомоторную невропатию (у 2 из 3 пробандов).

МРТ черепа у сестры 39 лет выявила выраженную диффузную мозжечковую атрофию без церебральной атрофии. (D–F). МРТ брата с более тяжёлым клиническим течением заболевания показала ещё большую степень атрофии мозжечка с дополнительными кистозными поражениями белого вещества, истончением мозолистого тела и диффузной потерей объема головного мозга. Это сопровождалось прогрессирующей периферической невропатией со снижением глубоких сухожильных рефлексов, снижением вибрационной чувствительности и демиелинизирующей моторной полиневропатией при тестировании нервной проводимости. Во всех случаях симптомы постепенно прогрессировали, однако течение заболевания у брата дополнительно осложнялось эпизодами левосторонней слабости с аномальными движениями глаз и появлением множественных поражений белого вещества. При повторной визуализации отдельные участки демонстрировали интервальную эволюцию и сокращение с последующим общим прогрессированием супратенториальных поражений в направлении слияния. С функциональной точки зрения, пациент стал прикованным к инвалидному креслу в возрасте 32 лет, а в 38 лет зависел от всех аспектов своего ухода. Для сравнения: обе его сестры по-прежнему могут работать волонтерами в обществе. У старшей сестры (39 лет) недавно развились неспецифические изменения T2-сигнала в глубоком белом веществе головного мозга.

Больные прошли множество диагностических и лабораторных исследований, ни одно из которых не позволило установить конкретный диагноз. Они включали жирные кислоты с очень длинной цепью и фитановую кислоту в плазме с полной проверкой митохондриального заболевания и генетическим тестированием для каждого из следующих: спиноцеребеллярная атаксия типов 1, 2, 3, 6, 7, 8 и 17, атаксия Фридрейха, аутосомно-рецессивные наследственные спастические параличи (CYP7B1, SPG11, SPG7, SPG15, PNPLA6, SPG20, SPG21, CCT5 и SPG44) и аутосомно-рецессивная спастическая атаксия Шарлевуа-Сагенэ. Чтобы идентифицировать причинный ген в этом семействе, было проведено секвенирование всего экзона, выявившее наличие 2 редких несинонимичных вариантов кодирования в HSD17B4 у всех 3 пострадавших людей.

В представленном исследовании трудность клинического распознавания истинного состояния связана с его крайней редкостью, плохим сходством с классической неонатальной формой и наличием многих ключевых признаков других, относительно распространенных состояний. Учитывая низкую предтестовую вероятность каждого из этих нарушений, экзомное или панельное молекулярное тестирование действительно может быть наиболее практичным начальным тестом у пациентов со сложными и неоднозначными клиническими

проявлениями. В то же время следует отметить, что поражения белого вещества, характерные для наших пациентов, являются известным последствием классической недостаточности ДАД, с перивентрикулярной церебральной демиелинизацией и истончением мозолистого тела, которые, как сообщается, происходят в 17% и 55% случаев соответственно [22].

Заключение

Проведённые в последние десятилетия наблюдения с использованием современных методов обследования, включающих биохимические и молекулярно-генетические исследования, значительно расширили представление о патогенетических особенностях и вариантах течения наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных болезней. Дальнейшее внедрение секвенирования экзона привело к расширению круга пациентов с более лёгкими, нетрадиционными вариантами дефицита ДАД, улучшило понимание фенотипического спектра и естественного течения подобных заболеваний. Уже сегодня выявляемость этой патологии далеко перешагнула неонатальный и младенческий возраст. Несмотря на сохраняющееся мнение о самом тяжёлом и неблагоприятном течении наследственной болезни пероксисом при выявлении её в раннем неонатальном, а более правильно — перинатальном периоде (множественные мелкие перивентрикулярные кисты и нарушение рисунка извилин в виде комбинации пахигии и полимикрогии могут быть выявлены с помощью УЗИ плода уже в третьем триместре беременности), позволяют говорить не только о расширении возрастных границ, но и о широком спектре фенотипических вариантов при отсутствии абсолютно чёткой корреляции между генотипом и фенотипом заболевания.

Анализ пролонгированного клинического течения наследственной болезни пероксисом, выявленной в детском, подростковом и взрослом возрасте, несмотря на более мягкое течение, в ряде случаев достаточно сохраняющие моторные, когнитивные способности и продолжительность жизни, свидетельствуют о тяжести патологии, прогрессивно ухудшающей качество жизни с развитием инвалидности и программирующей неблагоприятный прогноз для жизни пациента. Таким образом, тяжесть заболевания, неблагоприятный прогноз при отсутствии в настоящее время терапии свидетельствуют о необходимости расширения клинического, биохимического и молекулярно-фенотипического спектра, что позволит установить достоверную корреляцию генотип-фенотип, повысить знания о фенотипических чертах и диагностических возможностях для данного заболевания широкому кругу специалистов, не снимая остро стоящий вопрос о расширении неонатального скрининга и разработке методов специфической генной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. van Grunsven EG, van Berkel E, Mooijer PA, Watkins PA, Moser HW, et al. Peroxisomal bifunctional protein deficiency revisited: resolution of its true enzymatic and molecular basis. *Am J Hum Genet.* 1999;64(1):99-107. <http://doi.org/10.1086/302180>
2. Зиновик А.В., Гусина Н.Б. *Нарушения биогенеза*

- пероксисом (клиника, диагностика, лечение). Минск; 2011. Дата обращения: 06.07.2022
Zinovik A.V., Gusina N.B. *Peroxisome biogenesis disorders (clinic, diagnosis, treatment)*. Minsk; 2011. (In Russ.). Accessed on July, 6, 2022.
https://www.medcenter.by/documents-downloads/materialy-konferencii/000079_693488__biogeneza_peroksisom.pdf
3. Wanders RJ, Vreken P, Ferdinandusse S, Jansen GA, Waterham HR, et al. Peroxisomal fatty acid alpha- and beta-oxidation in humans: enzymology, peroxisomal metabolite transporters and peroxisomal diseases. *Biochem Soc Trans*. 2001;29(Pt 2):250-267.
<http://doi.org/10.1042/0300-5127:0290250>
 4. Wanders RJ, Schutgens RB, Barth PG. Peroxisomal disorders: a review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995;54(5):726-739.
<http://doi.org/10.1097/00005072-199509000-00016>
 5. Goldfischer S, Moore CL, Johnson AB, Spiro AJ, Valsamis MP, et al. Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. *Science*. 1973;182(4107):62-64.
<http://doi.org/10.1126/science.182.4107.62>
 6. Gloerich J, Denis S, van Grunsven EG, Dacremont G, Wanders RJ, Ferdinandusse S. A novel HPLC-based method to diagnose peroxisomal D-bifunctional protein enoyl-CoA hydratase deficiency. *J Lipid Res*. 2003;44(3):640-644.
<http://doi.org/10.1194/jlr.D200039-JLR200>
 7. McMillan HJ, Worthylake T, Schwartzentruber J, Gottlieb CC, Lawrence SE, et al. Specific combination of compound heterozygous mutations in 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 4 (HSD17B4) defines a new subtype of D-bifunctional protein deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:90.
<http://doi.org/10.1186/1750-1172-7-90>
 8. Baes M, Huyghe S, Carmeliet P, Declercq PE, Collen D, et al. Inactivation of the peroxisomal multifunctional protein-2 in mice impedes the degradation of not only 2-methyl-branched fatty acids and bile acid intermediates but also of very long chain fatty acids. *J Biol Chem*. 2000;275(21):16329-16336.
<http://doi.org/10.1074/jbc.M001994200>
 9. Dieuaide-Noubhani M, Novikov D, Baumgart E, Vanhooren JC, Fransen M, et al. Further characterization of the peroxisomal 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenases from rat liver. Relationship between the different dehydrogenases and evidence that fatty acids and the C27 bile acids di- and tri-hydroxycoprostanic acids are metabolized by separate multifunctional proteins. *Eur J Biochem*. 1996;240(3):660-666. Erratum in: *Eur J Biochem*. 1997;243(1-2):537. PMID: 8856068.
<http://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1996.0660h.x>
 10. Möller G, van Grunsven EG, Wanders RJ, Adamski J. Molecular basis of D-bifunctional protein deficiency. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;171(1-2):61-70.
[http://doi.org/10.1016/s0303-7207\(00\)00388-9](http://doi.org/10.1016/s0303-7207(00)00388-9)
 11. Chen S, Du L, Lei Y, Lin Y, Chen S, Liu Y. Two Novel HSD17B4 Heterozygous Mutations in Association With D-Bifunctional Protein Deficiency: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr*. 2021;9:679597.
<http://doi.org/10.3389/fped.2021.679597>
 12. Yamamoto A, Fukumura S, Habata Y, Miyamoto S, Nakashima M, et al. Novel HSD17B4 Variants Cause Progressive Leukodystrophy in Childhood: Case Report and Literature Review. *Child Neurol Open*. 2021;8:2329048X211048613.
<http://doi.org/10.1177/2329048X211048613>
 13. Ferdinandusse S, Denis S, Mooyer PA, Dekker C, Duran M, et al. Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency. *Ann Neurol*. 2006;59(1):92-104.
<http://doi.org/10.1002/ana.20702>
 14. Ferdinandusse S, Ylianttila MS, Gloerich J, Koski MK, Oostheim W, et al. Mutational spectrum of D-bifunctional protein deficiency and structure-based genotype-phenotype analysis. *Am J Hum Genet*. 2006;78(1):112-124.
<http://doi.org/10.1086/498880>
 15. Wanders RA, Barth PG, Heymans HA. Single Peroxisomal Enzyme Deficiencies. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA. eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw Hill; 2019.
<http://doi.org/10.1036/ommbid.159>
 16. Pierce SB, Walsh T, Chisholm KM, Lee MK, Thornton AM, et al. Mutations in the DBP-deficiency protein HSD17B4 cause ovarian dysgenesis, hearing loss, and ataxia of Perrault Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010;87(2):282-288.
<http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.07.007>
 17. Khan A, Wei XC, Snyder FF, Mah JK, Waterham H, Wanders RJ. Neurodegeneration in D-bifunctional protein deficiency: diagnostic clues and natural history using serial magnetic resonance imaging. *Neuroradiology*. 2010;52(12):1163-1166.
<http://doi.org/10.1007/s00234-010-0768-4>
 18. Bowen P, Lee CS, Zellweger H, Lindenberg R. A familial syndrome of multiple congenital defects. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1964;114:402-14. PMID: 14169466
 19. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. Ред.: Краснополянская К.Д. М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат»; 2005.
Krasnopolskaya KD, ed. *Hereditary metabolic diseases. Reference manual for doctors*. Moscow: ROO «Center for social adaptation and rehabilitation of children «Fohat»; 2005.
 20. Landau YE, Heimer G, Barel O, Shalva N, Marek-Yagel D, et al. Four patients with D-bifunctional protein (DBP) deficiency: Expanding the phenotypic spectrum of a highly variable disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;25:100631.
<http://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100631>
 21. Lieber DS, Hershman SG, Slate NG, Calvo SE, Sims KB, et al. Next generation sequencing with copy number variant detection expands the phenotypic spectrum of HSD17B4-deficiency. *BMC Med Genet*. 2014;15:30.
<http://doi.org/10.1186/1471-2350-15-30>
 22. Lines MA, Jobling R, Brady L, Marshall CR, Scherer SW, et al. Peroxisomal D-bifunctional protein deficiency: three adults diagnosed by whole-exome sequencing. *Neurology*. 2014;82(11):963-968.
<http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000219>
 23. Nakano K, Zhang Z, Shimozawa N, Kondo N, Ishii N, et al. D-bifunctional protein deficiency with fetal ascites, polyhydramnios, and contractures of hands and toes. *J Pediatr*. 2001;139(6):865-867.
<http://doi.org/10.1067/mpd.2001.119170>
 24. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. 6th ed. Edition by Jean-Marie Saudubray (Editor), Matthias R. Baumgartner (Editor), John H. Walter (Editor). Berlin: Springer; 2016.
<http://doi.org/10.1007/978-3-662-49771-5>
 25. Suzuki Y, Shimozawa N, Yajima S, Tomatsu S, Kondo N, et al. Novel subtype of peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency and bifunctional enzyme deficiency with detectable enzyme protein: identification by means of complementation analysis. *Am J Hum Genet*. 1994;54(1):36-43. PMID: 8279468; PMCID: PMC1918057.
 26. Adamski J, Husen B, Marks F, Jungblut PW. Purification and properties of oestradiol 17 beta-dehydrogenase extracted from cytoplasmic vesicles of porcine endometrial cells. *Biochem J*. 1992;288 (Pt 2)(Pt 2):375-81.

- <http://doi.org/10.1042/bj2880375>
27. Berendse K, Engelen M, Linthorst GE, van Trotsenburg AS, Poll-The BT. High prevalence of primary adrenal insufficiency in Zellweger spectrum disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:133.
<http://doi.org/10.1186/s13023-014-0133-5>
28. Klouwer FC, Hufnagel IC, Ferdinandusse S, Waterham HR, Wanders RJ, et al. Clinical and Biochemical Pitfalls in the Diagnosis of Peroxisomal Disorders. *Neuropediatrics*. 2016;47(4):205-20.
<http://doi.org/10.1055/s-0036-1582140>
29. Watkins PA, Chen WW, Harris CJ, Hoefler G, Hoefler S, et al. Peroxisomal bifunctional enzyme deficiency in two siblings with D-bifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;24:100608.
<http://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100608>
30. Chapel-Crespo CC, Villalba R, Wang R, Boyer M, Chang R, et al. Primary adrenal insufficiency in two siblings with D-bifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;24:100608.
<http://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100608>

Информация об авторах

Бережанская Софья Борисовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; mazyar36@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>.

Афонин Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; a.afonin@rniip.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1078-8391>.

Вострых Наталья Николаевна, к.м.н., заведующая педиатрическим отделением №2, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; N.Vostrykh@rniip.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9665-257X>.

Лазарева Карина Иоганесовна, к.м.н., заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; Karina_manukyan_1969@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4411-4726>.

Логинова Ирина Георгиевна, к.м.н., заместитель главного врача по педиатрии, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; logirina243@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7718-3528>.

Кравченко Лариса Вахтанговна, д.м.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; larakra@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0036-4926>.

Медоян Арменуи Ванновна, врач-генетик, консультативный отдел медико-генетического центра, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; Vito.38@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1031-8058>.

Монат Любовь Игоревна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; lim_07@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6649-5235>.

Information about authors

Sofya B. Berezhanskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; mazyar36@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>.

Alexander A. Afonin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; a.afonin@rniip.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1078-8391>.

Natalya N. Vostrykh, Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Young Children, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; N.Vostrykh@rniip.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9665-257X>.

Karina I. Lazareva, Cand. Sci. (Med.), Head, department of Pathology of newborns and premature babies, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; Karina_manukyan_1969@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4411-4726>.

Irina G. Loginova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Pediatrics, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; logirina243@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7718-3528>.

Larisa V. Kravchenko, Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Pediatric Department, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; larakra@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0036-4926>.

Armenvi I. Madoyan, geneticist, advisory department of the medical and genetic Center, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; Vito.38@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1031-8058>.

Lyubov I. Monat, neonatologist, department of Pathology of newborns and premature babies, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; lim_07@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6649-5235>.

Вклад авторов:

С.Б. Бережанская — разработка дизайна исследования;
Л.В. Кравченко, Л.И. Монат, К.И. Лазарева, А.И. Медо-
ян — получение и анализ данных;

С.Б. Бережанская, Н.Н. Вострых — написание текста
рукописи;

А.А. Афонин, И.Г. Логинова, А.И. Медоян — обзор пу-
бликаций по теме статьи.

Authors' contribution:

S.B. Berezhanskaya — research design development;

L.V. Kravchenko, L.I. Monat, K.I. Lazareva, A.I. Madoyan
— obtaining and analysis of the data;

S.B. Berezhanskaya, N.N. Vostrykh — writing the text of
the manuscript;

A.A. Afonin, I.G. Loginova, A.I. Madoyan — review of
publications on the topic of the article.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 25.07.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 18.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 31.08.2022

Обзор
УДК: 616.24-002:579.61
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-66-74>

Факторы патогенности *Acinetobacter baumannii*

Е.Н. Гудуева, О.С. Чемисова

Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия
Автор, ответственный за переписку: Елена Николаевна Гудуева, gudueva_en@antiplague.ru

Аннотация. *Acinetobacter baumannii* — грамотрицательный, аэробный, оксидазонегативный микроорганизм, патоген, вызывающий серьёзные внутрибольничные инфекции, а также внебольничные пневмонии, особенно у людей с ослабленным иммунитетом и полиорганными заболеваниями. *A. baumannii* долгое время выживает на различных поверхностях, медицинском оборудовании. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), этот микроорганизм представляет угрозу для здоровья человека. В обзоре описаны основные факторы патогенности *A. baumannii*: белки наружной мембраны, пили, ЛПС, капсула, сидерофоры, биопленкообразование, системы секреции. Поиск литературы был осуществлён с помощью баз данных «Scopus», «Web of Science», «РИНЦ», «MedLine» в период с 1992 по 2022 гг. Подбор литературных источников был выполнен по наличию в них информации по изучению факторов патогенности *Acinetobacter baumannii*. Было выбрано 60 источников литературы. Поиск проведён с помощью ключевых слов и словосочетаний, таких как «*A. baumannii*», «факторы патогенности», «белки наружной мембраны», «пили», «ЛПС», «капсула», «сидерофоры», «образование биопленок», «системы секреции». В обзоре представлены последние достижения зарубежных и отечественных авторов. *A. baumannii*, как и другие возбудители, для возникновения инфекции требует согласованной работы разных факторов патогенности. В совокупности факторы патогенности дают возможность микроорганизму выживать в больничных условиях. Данные научных исследований свидетельствуют о высокой степени гетерогенности штаммов *A. baumannii*. Дальнейшие исследования должны быть нацелены на молекулярно-генетические исследования механизмов патогенности, возникновения резистентности к антимикробным препаратам. Понимание того, какие механизмы и факторы способствуют вирулентности штаммов необходимо для разработки новых методов борьбы с *A. baumannii*.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, факторы патогенности.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гудуева Е.Н., Чемисова О.С. Факторы патогенности *Acinetobacter baumannii*. Медицинский вестник Юга России. 2023;14(1):66-74. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-66-74

Pathogenicity factors of *Acinetobacter baumannii*

E.N. Gudueva, O.S. Chemisova

Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Corresponding author: Elena N. Gudueva, gudueva_en@antiplague.ru

Abstract. *Acinetobacter baumannii* is a gram-negative, aerobic, oxidase-negative microorganism, a pathogen that causes serious nosocomial infections, as well as community-acquired pneumonia, especially in people with weakened immunity and multiple organ diseases, all over the world. *A. baumannii* survives for a long time on various surfaces, medical equipment. According to the World Health Organization (WHO), this microorganism is classified as a threat to human health. The review describes the main factors of pathogenicity of *A. baumannii*: outer membrane proteins, pili, LPS, capsule, siderophores, biofilm formation, secretion systems. The literature search was carried out using databases “Scopus”, “Web of Science”, “RSCI”, “MedLine”, in the period from 1992 to 2022. The selection of literature sources was carried out based on the availability of information on the study of pathogenicity factors of *Acinetobacter baumannii*. 60 literature sources were selected that meet the necessary criteria. The search was carried out using keywords and phrases, such as “*A. baumannii*”, “pathogenicity factors”, “outer membrane proteins”, “pili”, “LPS”, “capsule”, “siderophores”, “biofilm formation”, “secretion systems”. The review presents the latest achievements obtained by foreign and domestic authors. *A. baumannii*, like other pathogens, requires the coordinated work of various pathogenicity factors for the occurrence of infection. Together, pathogenicity factors enable the microorganism to survive in hospital conditions. Scientific research data indicate a high degree of heterogeneity of *A. baumannii* strains. Further research should be aimed at molecular genetic studies of the mechanisms of pathogenicity, the emergence of resistance to antimicrobial drugs. Understanding what mechanisms and factors contribute to the virulence of strains is necessary for the development of new methods of combating *A. baumannii*.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, pathogenicity factors.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Gudueva E.N., Chemisova O.S. Pathogenicity factors of *Acinetobacter baumannii*. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):66-74. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-66-74

Введение

История изучения рода *Acinetobacter* берет начало в 1911 г., когда голландский микробиолог Бейеринк описал микроорганизм под названием *Micrococcus calcoaceticus*, который был выделен из почвы с использованием среды, содержащей ацетат кальция [1].

Родовой термин «ацетобактер» образован от греческих слов (α (приставка, обозначающая отрицание), κίνητο (подвижность), βάκτηρ (палочка)) и трактуется как «неподвижная палочка». Термин отражает отсутствие флагеллярных органелл движения — жгутиков [1]. Наиболее распространёнными видами, обуславливающими инфекции у человека, являются *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* и *A. lwoffii* [2]. В результате клинических исследований установлено, что *A. baumannii* является наиболее патогенной бактерией рода, одной из ведущих причин внутрибольничных инфекций во всем мире, включая внутрибольничную пневмонию, особенно у людей с уже существующими сопутствующими заболеваниями [3–5]. *A. baumannii* обладает высокой устойчивостью к широкому спектру антибиотиков. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицирует данный микроорганизм как угрозу здоровью человека во всем мире [6].

A. baumannii — это грамотрицательный, аэробный, оксидантоустойчивый микроорганизм, который часто встречается в почве, воде, а также выделяется животными и растениями [7,8]. Выявление штаммов может быть результатом загрязнения окружающей среды из первичного больничного резервуара либо указывать на природный источник [9].

По данным зарубежной литературы, *Acinetobacter* является одним из шести опасных бактерий, входящих в группу ESCAPE. Данный термин обозначает группу бактерий и является аббревиатурой от первых букв родовых наименований бактерий, входящих в эту группу: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды рода *Enterobacter* [1].

Данный микроорганизм считается вторым наиболее часто выделяемым из клинического материала микроорганизмом [10]. К факторам риска заражения, инфекцией, обусловленной *A. baumannii* относят мужской пол, пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма, длительность использования инвазивных методов лечения, длительное нахождение в стационаре или отделении реанимации, интенсивной терапии, предшествующей антибактериальной терапии с использованием цефалоспоринов, фторхинолонов или карбапенемов [11]. Клиническое значение *A. baumannii*, особенно за последние 15 лет, было обусловлено его отличительной способностью усиливать или приобретать детерминанты устойчивости [12]. *Acinetobacter* обладает низкой вирулентностью, однако он способен вызывать инфекцию у пациентов с ослабленным иммунитетом и нейтропенией. Заболеваемость и смертность у больных с полиорганными заболеваниями высока [6].

Инфекции, вызванные *A. baumannii*, составляют около 2% всех инфекций в Соединенных Штатах и Европе; эти показатели в два раза выше в Азии и на Ближнем Востоке. Хотя показатели инфицирования ниже по сравнению с другими грамотрицательными патогенами, во всем мире примерно 45% всех штаммов обладают множественной лекарственной устойчивостью, а в Латинской Америке и на Ближнем Востоке — до 70% [13]. В Италии в 16,9% случаев *A. baumannii* является причиной инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в отделениях интенсивной терапии. Также в 15% случаев он был причиной сепсиса в отделениях интенсивной терапии с 2008 по 2017 гг. [14].

На фоне пандемии новой коронавирусной инфекции возбудитель *Acinetobacter spp.* является одним из этиологических агентов, вызывающих развитие внебольничных и внутрибольничных пневмоний у пациентов с COVID-19, приводя к более тяжёлому течению заболевания [15,16]. Lescure F.-X. с соавт. (2020) идентифицировали *A. baumannii* в качестве возбудителя ИВЛ-ассоциированной пневмонии у пациента, инфицированного SARS-CoV-2. Эта бактерия часто обнаруживается на медицинском оборудовании (включая систему, используемую для механической вентиляции лёгких), она способна выживать до 33 дней на сухих поверхностях [17,18].

Кроме того, приобретение этим патогеном множественной лекарственной устойчивости, особенно к карбапенемам, является серьёзной проблемой для здравоохранения. Устойчивость к дезинфектантам, способность к образованию полисахаридной капсулы и биопленки обуславливают высокий патогенетический потенциал бактерии. В 2015 г. в Греции 94,5% штаммов были устойчивы к имипенему, в то время как в больницах Северной Америки (2008) 58% штаммов были идентифицированы как CRAB (Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*) [17,18].

Карбапенеморезистентный *A. baumannii* (CRAB) приобрёл мировую известность как важный нозокомиальный патоген [19]. На сегодняшний день значительная доля штаммов *A. baumannii* является карбапенем-резистентными (CRAB), то есть обладает множественной лекарственной устойчивостью. Показатели резистентности к карбапенемам в некоторых странах превышают 90%, при этом смертность от наиболее распространённых инфекций CRAB, то есть от госпитальной пневмонии и инфекций кровотока (BSI), приближается к 60% [20].

Факторы патогенности *A. baumannii* не только участвуют во всех этапах инфекционного процесса, но и обеспечивают выживание патогена, способствуют повреждению тканей и уклонению от иммунной системы [1].

Высокая резистентность штаммов *Acinetobacter spp.*, их способность персистировать и сохранять активность в растворах и на различных поверхностях создают трудности в выборе адекватной тактики антибактериальной терапии [21].

Несмотря на клиническую значимость *A. baumannii*, до недавнего времени было недостаточно исследований,

посвящённых факторам, способствующим патогенезу этого организма. Развитие современных молекулярно-биологических технологий позволило специалистам расширить свои знания о свойствах возбудителя. Только за первую половину 2022 г. в системе «PubMed» представлено более 650 ссылок на публикации в ведущих научных журналах, посвященных *A. baumannii*.

Поиск литературы осуществлялся по базам данных «Scopus», «Web of Science», «РИНЦ», «MedLine» в период с 1992 по 2022 гг. при помощи ключевых словосочетаний, таких как «*A. baumannii*», «факторы патогенности», «белки наружной мембраны *A. baumannii*», «пили *A. baumannii*», «ЛПС *A. baumannii*», «капсула *A. baumannii*», «сидерофоры *A. baumannii*», «образование биопленок у *A. baumannii*», «системы секреции *A. baumannii*».

Целью данного литературного обзора был анализ современных источников литературы о факторах патогенности *A. baumannii* и их роли в инфекционном процессе. Новая информация о факторах патогенности поможет лучше изучить адаптивный потенциал *A. baumannii* в условиях его воздействия на организм хозяина, разработать новые методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний, вызываемых данным микроорганизмом.

Факторы патогенности *A. baumannii*

Белки наружной мембраны. Грамотрицательные бактерии отличаются наличием дополнительной внешней мембраны, состоящей из довольно крупных молекул — липополисахаридов [22]. Также в состав мембраны входят белки. Белки наружной мембраны разделяют на амфипатические липопотеины, которые обеспечивают связь наружной мембраны с муреином, и интегральные белки, выполняющие структурную роль. Белки синтезируются клеткой постоянно и составляют 80% белков наружной мембраны [23].

Белки внешней мембраны играют важную роль в патогенности микроорганизма, уклонении от иммунного ответа организма [3] и вносят вклад в процесс адгезии в тканях человека. Различают три вида белков, отвечающих за прикрепление к фибронектину: OmpA, TonB-зависимый рецептор меди и Omp с молекулярной массой 34КДа [1].

Белок наружной мембраны (OmpA) — основной пориновый белок внешней мембраны *A. baumannii*, который участвует в адгезии к эпителиальным клеткам хозяина и образовании биопленки [3]. Белок OmpA может непосредственно вызывать гибель клеток-хозяина, если доставляется везикулами внешней мембраны (OMV). После попадания в клетки макроорганизма, бактерии выделяют OmpA, способный перемещаться в ядре и митохондрии, вызывать высвобождение цитохрома C, способствующего транслокации фактора, индуцирующего апоптоз (AIF) и, как следствие, вызывать гибель эпителиальных клеток [24, 25].

Штаммы *A. baumannii*, выделенные из клинического материала, проявляют низкую вирулентность *in vivo* и не способствуют высокому уровню смертности [26].

Также OmpA влияет на иммунную систему хозяина. Хотя обработка OmpA *A. baumannii* не влияет на уровень экспрессии провоспалительных цитокинов или хемокинов, при этом увеличивается выработка синтазы

оксида азота (iNOS) и поверхностная экспрессия Toll-подобного рецептора 2 (TLR2) в эпителиальных клетках [25].

Белок OmpA *A. baumannii* стимулирует образование биопленки на эпителиальных клетках с помощью взаимодействия с фибронектином, находящимся на поверхности клеток [27]. Данный белок связан с резистентностью к кабапенемным антибиотикам, таким как имипенемы и меропенемы и преобразует аутофагию в эпителиальных клетках человека [12, 28, 29].

TonB-зависимые рецепторы меди у грамотрицательных бактерий связаны с захватом и транспортом крупных субстратов, таких как комплексы сидерофоров железа и витамин B12. Согласно литературным данным, при удалении этого рецептора из хромосомы *A. baumannii* происходит снижение образования биопленки мутантного штаммом с дефицитом рецептора меди, вследствие чего снижаются адгезия к эпителиальным клеткам человека и гидрофобность [30].

Пили. Пили являются важным фактором адгезии, как и белки, ассоциированные с поверхностной мембраной. *A. baumannii* экспрессирует пили IV типа, необходимые для прикрепления к клеткам-хозяина. Пили IV типа состоят из одной белковой субъединицы, называемой основным пилином, которая собирается в узкое ($\approx 6-9$ нм) спиральное волокно переменной длины (до 2,5 мкм). Как и другие виды *Acinetobacter*, *A. baumannii* не имеет жгутиков, но проявляет подвижность, зависящую от пилей IV типа. Однако роль данных пилей до конца не выяснена. Было показано, что вирстатин (известный ингибитор образования пилей типа IV) ингибирует образование биопленки у *A. baumannii*. При этом в другом исследовании не было продемонстрировано корреляции между антигенной вариабельностью главного пилина *A. baumannii*, *pilA* и образованием биопленки *in vitro* [31].

Пили Csu, изученные у штамма *A. baumannii* ATCC 19606, собираются через систему секреции шаперонашера. При участии Csu pili образуется биопленка. Уменьшение гидрофобности пилей устраняет прикрепление бактерий, что позволяет предположить, что для обнаружения и связывания с гидрофобными полостями в субстратах используются кончики пилей. На кончике пилуса расположен CsuE, который участвует в прикреплении бактерий к биотическим и абиотическим субстратам [32].

Липополисахарид (ЛПС). Структурным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий является липополисахарид. Последний состоит из гидрофобного якорного домена, называемого липидом A (или эндотоксином), который составляет внешнюю часть наружной мембраны грамотрицательных бактерий, олигосахаридного ядра, а также специфический полисахарид O-антиген, состоящий из повторяющихся структур. Липид A считается наиболее токсичной областью ЛПС, хотя полисахаридная часть молекулы обладает мощными иммуномодулирующими и иммуностимулирующими свойствами. Было показано, что ЛПС способствует уклонению бактерий от иммунной системы хозяина, влияя как на врождённые, так и на приобретённые ответы хозяина на инфекцию, инициирует воспалительный ответ хозяина. Кроме того, расположение ЛПС на клеточной

поверхности способствует взаимодействию бактерии с окружающей средой [33,34]. В состав ЛПС штаммов *A. baumannii* входят галактоза, 2-ацетидамо-2-деоксиD-галактоза, 2-ацетидамо-2-деоксиD-глюкоза, 3-деокси3-(D-3-гидроксипутамино)-D-хинозона, D-галактоза, N-ацетил-D-галактозамин, N-ацетил-D-глюкозамин [1].

Липид А представляет собой гидрофобный гликолипид, для которого биосинтетический путь высоко консервативен. Он считается важным для грамотрицательных бактерий. Изменения, происходящие в процессе биосинтеза липида А путём модификации ферментов, позволяют штаммам адаптироваться к определенным нишам. Ферменты обеспечивают устойчивость к определенным типам антибиотиков и изменяют проницаемость внешней мембраны [35].

По данным ЯМР, полисахарид построен из повторяющихся звеньев трисахарида, содержащих α-1-фукозамин, α-1-глюкозамин и α-8-эпиглюкозамин кислоту [36].

A. baumannii продуцирует гепта-ацилированный липид А в качестве основного вида, который служит якорем для двух 3-Дезокси-D-манно-окт-2-улозоновой кислоты (Kdo или кетодезоксиоктоновая кислота), которые наряду с олигомером сахаров составляют область ядра ЛПС. К олигосахариду ядра может быть присоединен О-антиген, образуя интактную структуру LPS. Липид А и основные фрагменты *Acinetobacter* фосфорилируются в различной степени, генерируя общий отрицательный заряд для молекулы эндотоксина, которые называются липополисахаридами (LOS). Кроме того, двухвалентный катионный мостик между молекулами ЛПС служит для укрепления мембраны путем балансировки электростатической сети [37].

Согласно недавним исследованиям, мутации в генах биосинтеза липида А (*lpx A*, *lpx C*, *lpx D*) приводят к устойчивости к полимиксину. Частота мутаций в группе с лекарственной устойчивостью составляла 90,45% [38].

Капсула. Структура углеводов капсулы определяет патогенность *A. baumannii*. Капсула является фактором уклонения от врожденного иммунитета. Например, генетические повреждения генов сборки капсулы, приводящие к акапсулярному фенотипу, обычно приводят к отсутствию патогенности штамма *in vivo*. Кроме того, субингибирующие концентрации хлорамфеникола увеличивают толщину капсулы у *A. baumannii*, а также повышают как патогенность, так и устойчивость к врожденному иммунитету. Предполагается, что изменения в структурах капсулы, у вирулентных и авирулентных штаммов влияют на патогенность [37].

Гены, необходимые для биосинтеза и экспорта экзополисахаридов, сгруппированы в локусе капсулы (К-локус). Состав и структура капсулы сильно различаются между изолятами *A. baumannii* [39].

Доказано, что определённые типы капсул подавляют защитные силы млекопитающих *in vivo*. Капсульный полисахарид ассоциирован с К-локусом и обеспечивает выживание микроорганизма в организме человека [40].

Было выявлено, что колонии штамма *A. baumannii* 5075 могут быстро переходить из непрозрачного (VIR-O) в полупрозрачный (AV-T) вариант. Вариант VIR-O является патогенным. Клетки VIR-O обладают более прочной

капсулой, чем клетки AV-T, а также они более устойчивы к дезинфицирующим средствам и иммунной защите хозяина. Кроме того, 116 генов дифференциально экспрессируются между вариантами VIR-O и AV-T и любой из этих генов может влиять на устойчивость к дезинфицирующим средствам и иммунной защите хозяина независимо от капсулы [41].

Капсула является фактором устойчивости к дезинфицирующим средствам и даёт преимущество в выживании. Однако данный механизм еще не выявлен *in vivo*. Служит ли капсула также для защиты от воздействия фагоцитов (например, нейтрофилов и макрофагов) или антимикробных пептидов, еще предстоит проверить [42].

Сидерофоры. Сидерофоры представляют собой высокоаффинные молекулы, хелатирующие железо, синтезируемые микроорганизмами для извлечения внеклеточного трехвалентного железа из окружающей среды. Наиболее распространенными сидерофорными системами, обнаруженными у *A. baumannii*, являются бауманоферрин, фимсбактин и преацетобактин-ацетобактин (называемый ацетобактином) [43].

Для патогенности *A. baumannii* важным является аккумуляция железа, которая может происходить несколькими путями [3]. Хотя железо в избытке содержится в окружающей среде и биологических системах, трехвалентное железо относительно недоступно для клеток из-за плохой растворимости в аэробных условиях и его хелатирования соединениями, такими как гем, и высокоаффинными железосвязывающими белками (лактоферрин и трансферрин) [44].

Бактерии выработали сложную систему поглощения железа, чтобы иметь возможность успешно конкурировать за него в условиях организма хозяина. Концентрация свободного железа в бактериальных клетках в основном корректируется регулятором поглощения железа — Fng. Когда концентрация свободного железа в клетке повышается, белок Fng может связываться с его ионами, тем самым ингибируя гены, кодирующие систему поглощения, и активизируя гены, кодирующие белок накопления железа [45].

A. baumannii не связывает трансферрин и не несёт генетических детерминант, кодирующих белки, участвующих в усвоении железа из трансферрина и лактоферрина.

Штаммы могут применять гем в качестве источника железа, экспрессируя потенциальные системы поглощения и утилизации его, например, штамм ATCC 19606T. Геном *A. baumannii* содержит гены, кодирующие продукты, предназначенные для захвата и утилизации гема, который может быть доступен бактериям в местах с сильным повреждением клеток и тканей, которые вызваны инфекциями, например, некротизирующим фасциитом. *A. baumannii* может также приобретать двухвалентное железо, которое может быть доступно в условиях низкого содержания кислорода. У *A. baumannii* присутствуют гены, кодирующие транспортную систему Feo, функцию которой ещё предстоит изучить [44].

Бактерия секретирует сидерофоры, которые связываются с ионами железа и позволяют *A. baumannii* захватывать его в условиях дефицита. Бактериальные клетки приобретают сидерофоры, нагруженные Fe³⁺ и гемом, через специфические белковые рецепторы [46].

Ферменты патогенности *A. baumannii*. Ферменты могут выступать в качестве факторов инвазии и катализировать реакции, приводящие к образованию токсичных продуктов и к гибели клеток-хозяина [1]. Среди факторов вирулентности можно отметить продукцию внеклеточных ферментов с липолитической активностью. Фосфолипазы являются факторами патогенности *A. baumannii*, важнейшими гидролитическими ферментами, обладающими липолитической активностью в отношении фосфолипидов клеточных мембран человека [47]. К ферментам инвазии относят фосфолипазы С и D, белки с ДНКазной активностью, сериновую протеазу, обладающую антикомплиментарной активностью. Фосфолипазы способствуют разрушению мембранных структур клеток-хозяина. Белки с ДНК-азной активностью участвуют в повреждении хромосомной ДНК [1].

Фермент фосфолипаза D помогает *A. baumannii* сохраняться в сыворотке крови человека, что было показано на модели пневмонии у мышей, другой фермент, фосфолипаза С, токсичен для эпителиальных клеток [47].

Данные о ферментах *A. baumannii* продолжают накапливаться. Так, фермент СраА был идентифицирован как фактор вирулентности, который ингибирует свёртывание крови путём инактивации фактора свёртывания крови XII. Таким образом, СраА уменьшает образование тромбов внутри сосудов, способствуя распространению *A. baumannii* [47].

A. baumannii обладает ферментами, входящими в группу карбапенемаз, такими как OXA, NDM, VIM, IMP, которые обнаруживаются в клинических штаммах.

Первым ферментом OXA с карбапенемазной активностью, идентифицированным у *A. baumannii*, был OXA-23 (впервые названный ARI-1), обнаруженный у штамма, выделенного в Шотландии. Этот фермент дал название первой группе OXA-ферментов, обладающих способностью придавать устойчивость к карбапенемам [5].

Наличие фермента NDM (New Delhi-metallo-beta-lactamases) обуславливает антибиотикоустойчивость к бета-лактамной группе, что затрудняет лечение инфекции, вызванной микроорганизмами, несущими такую устойчивость. Он гидролизует все бета-лактамы антибиотиков, кроме азтреонама. Ген, кодирующий NDM-1, часто локализуется в плазмидах и, следовательно, легко передаётся другим микроорганизмам посредством горизонтального переноса генов, тем самым увеличивая вероятность появления устойчивых к лекарственным средствам штаммов патогенных микроорганизмов [48].

Фермент VIM или веронская интегрон-кодируемая металлоβ-лактамаза, обладает активностью к широкому спектру β-лактамов антибиотиков, при этом не может гидролизовать азтреонам.

IMP или имипенемаза — фермент активный в отношении имипенема металло-β-лактамазы класса B. Штаммы, обладающие IMP, имеют уникальные профили чувствительности, в частности к цефтазидиму и пиперацillin-тазобактаму. Гены *bla*_{IMP} расположены в интегронах класса 1, переносимых плазмидами, и могут распространяться горизонтально среди разных видов [49].

A. baumannii вырабатывает 6 типов сигнальных молекул N-ацилгомосеринлактонов. По данным литературы,

63% *Acinetobacter* вырабатывают более одного типа N-ацилгомосеринлактонов. Синтез сигнальных молекул происходит при участии белка ацинетобактерий из семейства LuxR — Aba, которые секретируются во внешнюю среду и взаимодействуют с протеинами AbaR. Образуется комплекс N-ацил-гомосеринлактон — AbaR, который связывается с промоторной последовательностью *lux-box* (у ацинетобактерий *lux-box* представлен цепочкой CTGTAAATTCTTACAG), которая регулирует экспрессию многочисленных генов, контролирующих выработку факторов патогенности, двигательную активность, биопленкообразование, антибиотикорезистентность [1].

Образование биопленки. Образование биопленки является важным механизмом патогенности многих микроорганизмов включая *A. baumannii*. Многочисленные факторы (например, адгезины, капсульные полисахариды, пили, антибиотикоустойчивость), физико-химические показатели (температура, среда роста, гидрофобность поверхности, pH, концентрация кислорода) и наличие других механизмов, включая поглощение железа, поли-N-ацетил-β-(1-6)-глюкозамин (PNAG)), способствуют образованию и поддержанию биопленок *A. baumannii* [50].

Благодаря способности продуцировать PNAG ацинетобактер может образовывать биопленку на границе раздела фаз «воздух-жидкость» при координации процесса с экспрессией генетического комплекса *csuA/B*, контролирующего сборку пилей [51]. Скорость образования биопленки у *A. baumannii* в 3 раза выше, чем у других видов *Acinetobacter*. Кроме того, эти штаммы способны образовывать биопленку, известную как пелликула, что увеличивает связанную с поверхностью подвижность бактерии. Однако образование пелликул является редким признаком у *A. baumannii*, оно необходимо для экспрессии этого фенотипа. Однако в ACB-комплексе (*A. baumannii*, *A. calcoaceticus* и геномный вид *Acinetobacter* 13TU) образование пелликул для *A. baumannii* было почти в четыре раза выше, чем у других видов *Acinetobacter*.

Образование биопленки у *A. baumannii* затрудняет лечение развивающейся инфекции [52]. Несмотря на большое количество работ о связи госпитальных вспышек *A. baumannii* с тяжёлыми инфекциями и устойчивостью к антибиотикам, факторы, определяющие вирулентность и патогенность, требуют углублённого дополнительного изучения [50].

Системы секреции *A. baumannii*. *A. baumannii*, как и большинство грамотрицательных бактерий, экспрессируют ряд сложных систем секреции для переноса факторов патогенности через клеточную оболочку [53,54].

Первая секреторная система необходима для автотранспорта поверхностного белка адгезина (Ata). Он обнаруживается у многих клинических штаммов [55]. Система секреции II типа (T2SS) широко распространена среди грамотрицательных патогенов, способных жить в различных условиях, и они используют её для экспорта эффекторных белков [56].

Для роста в среде, содержащей длинноцепочечные жирные кислоты в качестве единственного источника углерода, необходим белок липаза LipA [57].

T2SS представляет собой двухэтапный процесс, при котором белки с N-концевым сигналом секреции перемещаются через внутреннюю мембрану по общему секреторному пути (Sec) в периплазматическое пространство. После удаления сигнала секреции свёрнутые белки затем секретируются во внеклеточное пространство с помощью механизма T2SS [56]. Eijkelkamp *et al.* были первыми, кто сообщил о присутствии компонентов T2SS у *A. baumannii* [58], которые играют важную роль в колонизации при заражении мышей. Кроме того, предстоит выяснить, вызывают ли эффекторы T2SS повреждение тканей [56].

У многих грамотрицательных бактерий встречается система секреции VI типа (T6SS), отвечающая за способность передавать белковые токсины в другие бактерии контактным путем. В биогенезе и сборке T6SS участвуют кодирующий белок TssA, компоненты оболочки TssB и TssC, белок канальцев Hcp, белки базовой пластины TssE, F, G, K, белки мембранного комплекса TssL и M, белки ClpV [59].

Заключение

Несмотря на тот факт, что *A. baumannii* является оппортунистическим патогеном, вызываемые им инфекции, как известно, трудно поддаются лечению из-за приобретённой устойчивости к противомикробным препаратам. *A. baumannii* приобретает устойчивость к антибиотикам с помощью множества различных механизмов.

Адаптация и распространение возбудителя способствуют его устойчивости к воздействию внешних факторов окружающей среды благодаря наличию капсулы и формированию биопленок, что позволяет бактериальным клеткам выживать в больничной среде.

В настоящее время существуют разнообразные методы лабораторной диагностики как классические (бактериологический метод), так и новейшие, появившиеся в последние десятилетия и нашедшие широкое применение в практике, в частности, полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Для ПЦР-диагностики применяют ряд тест-систем, например, АмплиСенс® MDR A.b.-OXA-FL, для определения генов OXA-карбапенемаз и генов-маркеров *Acinetobacter baumannii*; РеалБест ДНК *Acinetobacter baumannii*/*Stenotrophomonas maltophilia* (комплект 1).

A. baumannii обладает геномной пластичностью. Будущие усилия должны быть направлены на молекулярно-генетические исследования. Изучение механизмов патогенности возбудителя, развития антибиотикоустойчивости, уклонения от иммунной защиты — фундамент для разработки новых стратегий борьбы с инфекцией, обусловленной *A. baumannii*.

Использование методов полногеномного секвенирования является перспективным для выявления генов, являющихся маркерами штаммов *A. baumannii*, обладающих повышенным эпидемическим потенциалом. Необходимо изучение механизмов приобретения и передачи генов, кодирующих факторы патогенности и устойчивости к антибактериальным препаратам среди природных и внутрибольничных штаммов.

Генетическое исследование клинических штаммов *A. baumannii*, а также штаммов, выделенных из окружающей среды, обеспечит понимание молекулярных механизмов, необходимых для выживания и адаптации микроорганизма и поможет выявить наиболее важные факторы патогенности. Данные факторы могут служить потенциальными маркерами при разработке тест-систем, что будет способствовать совершенствованию лабораторной диагностики заболеваний, вызываемых *A. baumannii*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К., Михайлович В.М., Маянский Н.А. *Acinetobacter*: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;69(9-10):39-50.
Chebotar' I.V., Lazareva A.V., Masalov Y.K., Mikhailovich V.M., Mayanskii N.A. *Acinetobacter*: microbiological, pathogenetic and resistant properties. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(9-10):39-50. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1130>
2. Dijkshoorn L, van der Toorn J. *Acinetobacter* species: which do we mean? *Clin Infect Dis*. 1992;15(4):748-9. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 1992;15(6):1075. PMID: 1420704.
<https://doi.org/10.1093/clind/15.4.748>
3. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):409-447.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00058-16>
4. Hamidian M, Maharjan RP, Farrugia DN, Delgado NN, Dinh H, et al. Genomic and phenotypic analyses of diverse non-clinical *Acinetobacter baumannii* strains reveals strain-specific virulence and resistance capacity. *Microb Genom*. 2022;8(2):000765.
doi: 10.1099/mgen.0.000765
5. Ramirez MS, Bonomo RA, Tolmasky ME. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace. *Biomolecules*. 2020;10(5):720.
<https://doi.org/10.3390/biom10050720>
6. Tacconelli E. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development. *Infection Control Africa Network*. South Africa; 2017. Accessed on June 6, 2022.
<https://policycommons.net/artifacts/1818147/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-to-guide-research-discovery-and-development/2555608/>
7. Brady MF, Jamal Z, Pervin N. *Acinetobacter*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 28613535.
8. Обухова О.В., Ларцева Л.В. Санитарно-экологическая значимость бактерий рода *Acinetobacter*, выделенных из воды и рыбы в дельте р. Волги. *Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Рыбное хозяйство*. 2021;(2):29-40.
Obukhova O.V., Lartseva L.V. Sanitary and ecological importance of bacteria of the genus *acinetobacter* isolated from water and fish in Volga delta. *Vestnik of Astrakhan State Technical University. Series: Fishing industry*. 2021;(2):29-40. (In Russ.)
<https://doi.org/10.24143/2073-5529-2021-2-29-40>

9. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. Acinetobacter baumannii: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis*. 2014;71(3):292-301. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12125>
10. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005;7(3):271-285.
Shaginyan I.A., Chernukha M.Y. Non-fermenting gram-negative bacteria in the etiology of nosocomial infections: clinical, microbiological and epidemiological features. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2005;7(3):271-285. (In Russ.).
11. Горбич Ю.Л., Карпов И.А., Кречикова О.И. Инфекции, вызванные Acinetobacter baumannii: Факторы риска, Диагностика, лечение, подходы к профилактике. *Медицинские новости*. 2011;(5):31-39.
Gorbich Yu.L., Karpov I.A., Krechikova O.I. Infections caused by Acinetobacter baumannii: Risk factors, diagnosis, treatment, approaches to prevention. *Medicinskie novosti*. 2011;(5):31-39. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 16852981
12. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):538-82. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>
13. Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of Acinetobacter baumannii virulence. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(2):91-102. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.148>
14. Zarrilli R, Bagattini M, Migliaccio A, Esposito EP, Triassi M. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in Italy. *Ann Ig*. 2021;33(5):401-409. <https://doi.org/10.7416/ai.2020.2395>
15. Носков А.К., Попова А.Ю., Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Чемисова О.С., и др. Молекулярно-генетический анализ возбудителей бактериальных пневмоний, ассоциированных с COVID-19, в стационарах г. Ростова-на-Дону. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2021;1(12):64-71.
Noskov A.K., Popova A.Yu., Vodopyanov A.S., Pisanov R.V., Chemisova O.S., et al. Molecular Genetic Analysis of the Causative Agents of COVID-19-Associated Bacterial Pneumonia in Hospitals of Rostov-on-Don. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;1(12):64-71. (In Russ.) <https://doi.org/10.7416/ai.2020.2395>
16. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., и др. Этиология внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения Covid-19 и оценка риска возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2021;(7):67-75.
Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Noskov A.K., Kovalev E.V., et al. Etiology of Community-Acquired Pneumonia during the Epidemic Spread of COVID-19 and Healthcare-Associated Pneumonia Risk Assessment. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;(7):67-75. (In Russ.) <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-7-67-75>
17. Lima WG, Brito JCM, da Cruz Nizer WS. Ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in patients with COVID-19: Two problems, one solution? *Med Hypotheses*. 2020;144:110139. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110139>
18. Giannouli M, Antunes LC, Marchetti V, Triassi M, Visca P, Zarrilli R. Virulence-related traits of epidemic Acinetobacter baumannii strains belonging to the international clonal lineages I-III and to the emerging genotypes ST25 and ST78. *BMC Infect Dis*. 2013;13:282. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-282>
19. Piperaki ET, Tzouveleakis LS, Miriagou V, Daikos GL. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(8):951-957. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.014>
20. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, Paterson DL. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;63(1):e01110-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01110-18>
21. Шипицына И.В., Розова Л.В., Осипова Е.В. Клиническая значимость бактерий Acinetobacter spp., выделенных у больных хроническим остеомиелитом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(11):793-796.
Shipitsyna I.V., Rosova L.V., Osipova E.V. The clinical significance of bacteria Acinetobacter spp., separated from patients with chronic osteomyelitis. *Klin Lab Diagn*. 2016;61(11):793-796. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-11-793-796>
22. Pavlova A, Hwang H, Lundquist K, Balusek C, Gumbart JC. Living on the edge: Simulations of bacterial outer-membrane proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1858(7 Pt B):1753-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.01.020>
23. Захарова Н.И., Вершинина В.И., Ильинская О.Н. *Краткий курс по микробиологии, вирусологии и иммунологии*. Казань; 2015.
Zaharova N.G., Vershinina V.I., Il'inskaya O.N. *Kratkij kurs po mikrobiologii, virusologii i immunologii*. Kazan'; 2015. (In Russ.)
24. Kwon SO, Gho YS, Lee JC, Kim SI. Proteome analysis of outer membrane vesicles from a clinical Acinetobacter baumannii isolate. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;297(2):150-6. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01669.x>
25. Nie D, Hu Y, Chen Z, Li M, Hou Z, et al. Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for Acinetobacter baumannii infection. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-0617-7>
26. Jin JS, Kwon SO, Moon DC, Gurung M, Lee JH, et al. Acinetobacter baumannii secretes cytotoxic outer membrane protein A via outer membrane vesicles. *PLoS One*. 2011;6(2):e17027. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017027>
27. Smani Y, McConnell MJ, Pachón J. Role of fibronectin in the adhesion of Acinetobacter baumannii to host cells. *PLoS One*. 2012;7(4):e33073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033073>
28. del Mar Tomás M, Beceiro A, Pérez A, Velasco D, Moure R, et al. Cloning and functional analysis of the gene encoding the 33- to 36-kilodalton outer membrane protein associated with carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(12):5172-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.12.5172-5175.2005>
29. Rumbo C, Tomás M, Fernández Moreira E, Soares NC, Carvajal M, et al. The Acinetobacter baumannii Omp33-36 porin is a virulence factor that induces apoptosis and modulates autophagy in human cells. *Infect Immun*. 2014;82(11):4666-80. <https://doi.org/10.1128/IAI.02034-14>
30. Abdollahi S, Rasooli I, Mousavi Gargari SL. The role of TonB-dependent copper receptor in virulence of Acinetobacter baumannii. *Infect Genet Evol*. 2018;60:181-190.

- <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.03.001>
31. Piepenbrink KH, Lillehoj E, Harding CM, Labonte JW, Zuo X, et al. Structural Diversity in the Type IV Pili of Multidrug-resistant *Acinetobacter*. *J Biol Chem*. 2016;291(44):22924-22935.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M116.751099>
 32. Pakharukova N, Tuittila M, Paavilainen S, Malmi H, Parilova O, et al. Structural basis for *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(21):5558-5563.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1800961115>
 33. Luke NR, Sauberman SL, Russo TA, Beanan JM, Olson R, et al. Identification and characterization of a glycosyltransferase involved in *Acinetobacter baumannii* lipopolysaccharide core biosynthesis. *Infect Immun*. 2010;78(5):2017-23.
<https://doi.org/10.1128/IAI.00016-10>
 34. Tiku V, Kew C, Kofoed EM, Peng Y, Dikic I, Tan MW. *Acinetobacter baumannii* Secretes a Bioactive Lipid That Triggers Inflammatory Signaling and Cell Death. *Front Microbiol*. 2022;13:870101.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.870101>
 35. Powers MJ, Trent MS. Expanding the paradigm for the outer membrane: *Acinetobacter baumannii* in the absence of endotoxin. *Mol Microbiol*. 2018;107(1):47-56.
<https://doi.org/10.1111/mmi.13872>
 36. Vinogradov E, Maclean L, Xu HH, Chen W. The structure of the polysaccharide isolated from *Acinetobacter baumannii* strain LAC-4. *Carbohydr Res*. 2014;390:42-5.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2014.03.001>
 37. Talyansky Y, Nielsen TB, Yan J, Carlino-Macdonald U, Di Venanzio G, et al. Capsule carbohydrate structure determines virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Pathog*. 2021;17(2):e1009291.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009291>
 38. Mao HB, He M, He SN. [Significance of Lipopolysaccharide Lipid A Gene Mutation of Extensively Drug-resistant *Acinetobacter baumannii* on Polymyxin Resistance and Its Influence on Treatment]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2021;52(1):124-128. (In Chinese)
<https://doi.org/10.12182/20210160208>
 39. Whiteway C, Valcek A, Philippe C, Strazisar M, De Pooter T, et al. Scarless excision of an insertion sequence restores capsule production and virulence in *Acinetobacter baumannii*. *ISME J*. 2022;16(5):1473-1477.
<https://doi.org/10.1038/s41396-021-01179-3>
 40. Yang JL, Yang CJ, Chuang YC, Sheng WH, Chen YC, Chang SC. Association of capsular polysaccharide locus 2 with prognosis of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):83-90.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2021.2011624>
 41. Tipton KA, Chin CY, Farokhyfar M, Weiss DS, Rather PN. Role of Capsule in Resistance to Disinfectants, Host Antimicrobials, and Desiccation in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(12):e01188-18.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01188-18>
 42. Russo TA, Luke NR, Beanan JM, Olson R, Sauberman SL, et al. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infect Immun*. 2010;78(9):3993-4000.
<https://doi.org/10.1128/IAI.00366-10>
 43. Conde-Pérez K, Vázquez-Ucha JC, Álvarez-Fraga L, Ageitos L, Rumbo-Feal S, et al. In-Depth Analysis of the Role of the *Acinetobacter* Cluster in the Virulence of *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol*. 2021;12:752070.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.752070>
 44. McConnell MJ, Actis L, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;37(2):130-55.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00344.x>
 45. Liu H, Cao CY, Qiu FL, Huang HN, Xie H, et al. Iron-Rich Conditions Induce OmpA and Virulence Changes of *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol*. 2021;12:725194.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.725194>
 46. Kumar S, Anwer R, Azzi A. Virulence Potential and Treatment Options of Multidrug-Resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*. 2021;9(10):2104.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms9102104>
 47. Ayoub Moubareck C, Hammoudi Halat D. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(3):119.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics9030119>
 48. Khan AU, Maryam L, Zarrilli R. Structure, Genetics and Worldwide Spread of New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM): a threat to public health. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):101.
<https://doi.org/10.1186/s12866-017-1012-8>
 49. Неvezжина А.В. Карбапенемазы как фактор устойчивости к антибактериальным препаратам. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):95-105.
Nevezhina A.V. Carbapenemases as factors of Resistance to Antibacterial Drugs. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):95-105. (In Russ.)
<https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.11>
 50. Longo F, Vuotto C, Donelli G. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*. *New Microbiol*. 2014;37(2):119-27. PMID: 24858639.
 51. Соломенный А.П., Зубарева Н.А., Гончаров А.Е. Особенности генетического контроля биопленкообразования у бактерий рода *Acinetobacter*. *Пермский медицинский журнал*. 2016;33(4):65-72.
Solomenny A.P., Zubareva N.A., Goncharov A.E. Genetic control peculiarities of biofilm formation in *Acinetobacter* genus bacteria. *Perm medical journal*. 2016;33(4):65-72. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 26685045
 52. Roy S, Chowdhury G, Mukhopadhyay AK, Dutta S, Basu S. Convergence of Biofilm Formation and Antibiotic Resistance in *Acinetobacter baumannii* Infection. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:793615.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.793615>
 53. Johnson TL, Waack U, Smith S, Mobley H, Sandkvist M. *Acinetobacter baumannii* Is Dependent on the Type II Secretion System and Its Substrate LipA for Lipid Utilization and In Vivo Fitness. *J Bacteriol*. 2015;198(4):711-9.
<https://doi.org/10.1128/JB.00622-15>
 54. Carruthers MD, Nicholson PA, Tracy EN, Munson RS Jr. *Acinetobacter baumannii* utilizes a type VI secretion system for bacterial competition. *PLoS One*. 2013;8(3):e59388. Erratum in: *PLoS One*. 2013;8(12).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059388>
 55. Bentancor LV, Camacho-Peiro A, Bozkurt-Guzel C, Pier GB, Maira-Litrán T. Identification of Ata, a multifunctional trimeric autotransporter of *Acinetobacter baumannii*. *J Bacteriol*. 2012;194(15):3950-60.
<https://doi.org/10.1128/JB.06769-11>
 56. Weber BS, Kinsella RL, Harding CM, Feldman MF. The Secrets of *Acinetobacter* Secretion. *Trends Microbiol*. 2017;25(7):532-545.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.01.005>
 57. Kinsella RL, Lopez J, Palmer LD, Salinas ND, Skaar EP, et al. Defining the interaction of the protease CpaA with its type II secretion chaperone CpaB and its contribution to virulence in *Acinetobacter* species. *J Biol Chem*. 2017;292(48):19628-19638.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M117.808394>

58. Eijkelkamp BA, Stroehner UH, Hassan KA, Paulsen IT, Brown MH. Comparative analysis of surface-exposed virulence factors of *Acinetobacter baumannii*. *BMC Genomics*. 2014;15(1):1020.
<https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-1020>

59. Silverman JM, Austin LS, Hsu F, Hicks KG, Hood RD, Mougous JD. Separate inputs modulate phosphorylation-dependent and -independent type VI secretion activation. *Mol Microbiol*. 2011;82(5):1277-90.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2011.07889.x>

Информация об авторах

Гудуева Елена Николаевна, научный сотрудник лаборатории «Коллекция патогенных микроорганизмов», Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; gudueva_en@antiplague.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6114-9891>.

Чемисова Ольга Сергеевна, к.б.н., заведующая лабораторией «Коллекция патогенных микроорганизмов», Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; chemisova_os@antiplague.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4059-2878>.

Information about the authors

Elena N. Gudueva, research assistant at the laboratory "Collection of Pathogenic Microorganisms", Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia; gudueva_en@antiplague.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6114-9891>.

Olga S. Chemisova, Cand. Sci. (Bio.), Head of the laboratory "Collection of Pathogenic Microorganisms", Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia; chemisova_os@antiplague.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4059-2878>.

Вклад авторов.

Авторы внесли равнозначный вклад.

Authors' contribution.

The authors made an equal contribution.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 22.08.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 20.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 20.10.2022

Оригинальная статья

УДК: 616.988:616.951.1:57.083.33:616-097:312:(470.61)

https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-75-82

Оценка серологических показателей наличия антител к возбудителям природно-очаговых инфекций у населения Ростовской области в 2021 г.

Е.А. Березняк¹, А.В. Тришина¹, Н.В. Аронова¹, Н.Л. Пичурина¹, Л.А. Егиазарян¹, А.С. Анисимова¹,
И.Р. Симонова¹, Н.В. Павлович¹, Е.В. Ковалев², Н.В. Леоненко², А.И. Новикова², А.К. Носков¹

¹Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

²Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Елена Александровна Березняк, bereznyak_ea@antiplagua.ru,

Аннотация. Цель: анализ результатов комплексного исследования сывороток крови местного населения РО, проведенного в 2021 г. для оценки состояния природных и антропоургических очагов КГЛ, ЛЗН, ИКБ, туляремии и степени риска возможного распространения ГЛПС. **Материалы и методы:** методом иммуноферментного анализа протестированы 424 сыворотки крови, полученные в 2021 г. от здоровых доноров, проживающих на 10 административных территориях РО. **Результаты:** в 2021 г. показатели обнаружения специфических антител в исследуемых районах составили: ЛЗН — 9,9 %, ГЛПС — 4,5 %, ИКБ — 2,6 %, КГЛ — 0,7 %, туляремия — 22,6 %. При сравнении результатов, полученных в 2020 и 2021 гг., различие долей серопозитивных проб статистически не значимы. **Выводы:** изучение иммунной прослойки к ПОИ у выборочных групп населения подтверждает циркуляцию на территории РО возбудителей. **Результаты** мониторинга демонстрируют обширные, в большинстве своем сочетанные нозоареалы ПОИ вирусной и бактериальной этиологии и контакт местного населения с ними.

Ключевые слова: природно-очаговые инфекции, серологический мониторинг, лихорадка Западного Нила, Крымская геморрагическая лихорадка, иксодовые клещевые боррелиозы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, туляремия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Березняк Е.А., Тришина А.В., Аронова Н.В., Пичурина Н.Л., Егиазарян Л.А., Анисимова А.С., Симонова И.Р., Павлович Н.В., Ковалев Е.В., Леоненко Н.В., Новикова А.И., Носков А.К. Оценка серологических показателей наличия антител к возбудителям природно-очаговых инфекций у населения Ростовской области в 2021 г. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):75-82. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-75-82

Evaluation of serological indicators of the presence of antibodies to pathogens of natural focal infections in the population of the Rostov region in 2021

E.A. Bereznyak¹, A.V. Trishina¹, N.V. Aronova¹, N.L. Pichurina¹, L.A. Egiazyryan¹, A.S. Anisimova¹, I.R. Simonova¹, N.V. Pavlovich¹, E.V. Kovalev², N.V. Leonenko², A.I. Novikova², A.K. Noskov¹

¹Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia

²Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Elena A. Bereznyak, bereznyak_ea@antiplagua.ru

Abstract. Objective: to analyze the results of blood sera comprehensive study of the local population of the RR, conducted in 2021 to assess the state of natural and zoonotic focus of CHF, WNF, ITBB, tularemia and risk of possible spread of Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS). **Materials and methods:** 424 blood serums obtained in 2021 from healthy donors living in 10 administrative territories of the Russian Federation were tested by enzyme immunoassay. **Results:** in 2021 the detection rates of specific antibodies in the studied areas were: WNF — 9,9 %, HFRS — 4,5 %, ITBB — 2,6 %, CHF — 0,7 %, tularemia — 22,6 %. When comparing the results obtained in 2020 and 2021, the difference in the proportions of seropositive samples is not statistically significant. **Conclusions:** the study of the immune layer to NFI in selected population groups confirms the circulation of pathogens in RR territory. The monitoring results demonstrate the extensive, mostly combined nosoareals of NFI of viral and bacterial etiology and the contact of the local population with them.

Keywords: natural focal infections, serological monitoring, West Nile fever, Crimean Haemorrhagic Fever, Ixodic tick-borne borrelioses, Haemorrhagic fever with renal failure syndrome, tularemia.

Financing. The study did not have sponsorship.

© Е.А. Березняк, А.В. Тришина, Н.В. Аронова, Н.Л. Пичурина, Л.А. Егиазарян, А.С. Анисимова, И.Р. Симонова, Н.В. Павлович, Е.В. Ковалев, Н.В. Леоненко, А.И. Новикова, А.К. Носков, 2023

For citation: Berezhnyak E.A., Trishina A.V., Aronova N.V., Pichurina N.L., Egiazaryan L.A., Anisimova A.S., Simonova I.R., Pavlovich N.V., Kovalev E.V., Leonenko N.V., Novikova A.I., Noskov A.K. Evaluation of serological indicators of the presence of antibodies to pathogens of natural focal infections in the population of the Rostov region in 2021. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):75-82. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-75-82

Введение

Важным показателем, подтверждающим наличие возбудителей природно-очаговых инфекций (ПОИ) на определённой территории, является наличие специфических антител в сыворотках крови людей, проживающих в этом регионе [1]. Выявление серопозитивных лиц способствует более раннему выявлению циркуляции того или иного инфекционного агента, прогнозированию эпидемиологической ситуации и предотвращению эпидемических осложнений, поскольку антитела являются уникальным биомаркером, способным идентифицировать людей с защитным иммунитетом. По результатам изучения уровня иммунной прослойки населения определённой территории можно сделать достоверное заключение о степени активности природных очагов и распространённости возбудителя [2, 3]. Серологические исследования являются прямым и информативным методом, доступным для определения динамики восприимчивости населения к заболеваниям и оценке уровня популяционного иммунитета [4].

В Ростовской области (РО) с учётом природно-климатических факторов, ландшафтно-географических зон имеются территории, на которых сформировались стойкие природные очаги таких опасных инфекционных болезней, как туляремия, лихорадка Западного Нила (ЛЗН), Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ), иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) и некоторые другие [5, 6]. В последние годы в РО наибольший удельный вес (88,51 %) зарегистрированных трансмиссивных природно-очаговых инфекций имеют КГЛ, ЛЗН и ИКБ¹. В настоящий период эндемичными по КГЛ являются 42 административных территории РО, имеется тенденция к дальнейшему расширению границ [7]. В 2021 г. зарегистрировано 16 лабораторно подтвержденных случаев заболевания КГЛ². По данным Роспотребнадзора по РО, число заболевших ЛЗН в 2021 г. составило два человека [8], подтверждены пять случаев заболевания ИКБ в Ростове-на-Дону, Каменск-Шахтинском и Орловском районах³.

В настоящее время РО относится к субъектам с низким уровнем заболеваемости геморрагическими лихорадками с почечным синдромом (ГЛПС). Первый лабораторно подтвержденный случай заболевания зарегистрирован в 2018 г. в Песчанокопском районе, в 2019 г. один больной выявлен в Сальском районе. В 2020–2021 гг.

официальных данных о случаях регистрации ГЛПС в РО не зафиксировано.

Антиген возбудителя ГЛПС удалось выявить при эпизоотологическом мониторинге из проб биологического материала мелких млекопитающих в 2019 г., что подтверждает факт циркуляции возбудителя ГЛПС на территории РО [6]. Изучение иммунной прослойки здорового населения выявило антитела класса G у 6,8 % жителей в 2020 г. Регистрация маркеров вируса в пробах носителей и наличие естественной иммунной прослойки населения по отношению к вирусам-возбудителям ГЛПС свидетельствуют о необходимости эпидемиологического надзора за этой инфекцией [9].

Природные очаги туляремии степного и пойменно-болотного типов расположены в 35 из 42 административных районов РО. Периодическая активность очагов инфекции регистрируется на этих территориях уже на протяжении многих лет. За пятилетний период с 2017 по 2021 гг. культуры *Francisella tularensis* были изолированы в нескольких районах РО: в Целинском — в 2017 г., Сальском и Ремонтненском — в 2020 г. [10, 11]. Наряду с выделением культур возбудителя туляремии в 2017 г. были выявлены пять случаев заболевания людей среди населения области [11].

Цель исследования — анализ результатов комплексного исследования сывороток крови местного населения РО, проведённого в 2021 г. для оценки состояния природных и антропоургических очагов КГЛ, ЛЗН, ИКБ, туляремии и степени риска возможного распространения ГЛПС.

Материалы и методы

В исследование включены сыворотки крови, полученные в 2021 г. от здоровых доноров, проживающих на различных административных территориях РО. Биоматериал получен в соответствии с принципами законности и соблюдения этических норм. От каждого донора было получено информированное добровольное согласие. При отборе учитывали постоянное проживание доноров на территориях природных очагов, установленных эпизоотологическим мониторингом и отсутствие в анамнезе перенесенных ранее ПОИ.

Серологический мониторинг предусматривал исследование в одной пробе широкого спектра антител к возбудителям изучаемых инфекций.

Специфические антитела в образцах крови доноров к возбудителям КГЛ, ЛЗН, ИКБ, ГЛПС определяли методом ИФА. В работе использовали тест-системы производства АО «Вектор-Бест» (Новосибирск) «ВектоКрым-КГЛ» (IgM, IgG), «ВектоНил» (IgM, IgG), «ЛаймБест» (IgM, IgG), «ВектоХанта» (IgM, IgG), согласно инструкциям производителя. Результаты реакции учитывали на регистрирующем фотометре Infinite F50 (Tecan, Австрия).

Противотуляремиальные антитела выявляли в системе реакций РНГА/РТНГА с антигенным жидким

1 Доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ростовской области в 2020 году. 05.04.21г. [Электронный ресурс]. <http://www.61.rospotrebnadzor.ru/index.php> (дата обращения 30.05.22 г.)

2 О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022

3 О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022

Таблица / Table 1

Доля серопозитивных сывороток крови доноров Ростовской области
The proportion of seropositive serums of donors in Rostov region

	КГЛ G/ CHF G	ЛЗН G/ WNF G	ИКБ G/ ITBB G	ГЛПС G/ HFRS G	Туляремия/ Tularemia
Административные территории <i>Administrative territory</i>	Количество положительных проб/доля, % <i>Number of positive samples/percentage, %</i>	Количество положительных проб/доля, % <i>Number of positive samples/percentage, %</i>	Количество положительных проб/доля, % <i>Number of positive samples/percentage, %</i>	Количество положительных проб/доля, % <i>Number of positive samples/percentage, %</i>	Количество положительных проб/доля, % <i>Number of positive samples/percentage, %</i>
Ростов-на-Дону/ <i>Rostov-on-Don</i> (n=51)	0/0	3/5,9	3/5,9	2/3,9	10/19,6
Шахты/ <i>Shakhty</i> (n=56)	0/0	5/8,9	1/1,8	3/5,4	9/16,1
Каменск-Шахтинский/ <i>Kamensk-Shakhtinsky</i> (n=54)	0/0	3/5,6	1/1,9	1/1,9	6/11,1
Волгодонск/ <i>Volgodonsk</i> (n=40)	0/0	4/10,0	0/0	1/2,5	4/10,0
Таганрог/ <i>Taganrog</i> (n=49)	2/4,1	4/8,2	0/0	6/12,2	8/16,3
Зерноград/ <i>Zernograd</i> (n=40)	1/2,5	2/5,0	0/0	2/5,0	16/40,0
Морозовск/ <i>Morozovsk</i> (n=34)	0/0	7/20,6	2/5,9	4/11,8	2/5,9
Сальский р-н/ <i>Salsky district</i> (n=35)	0/0	3/8,6	1/2,9	0/0	19/54,3
Неклиновский р-н/ <i>Neklinovsky district</i> (n=35)	0/0	6/17,1	3/8,6	0/0	7/20,0
Азовский р-н/ <i>Azov district</i> (n=30)	0/0	5/16,7	0/0	0/0	15/50,0
Всего положительных сывороток, % <i>Total Positive Serums, %</i>	3/0,7 [0,2 – 2,0] [*]	42/9,9 [7,4 – 13,1] [*]	11/2,6 [1,5 – 4,6] [*]	19/4,5 [2,9 – 6,9] [*]	96/22,6 [18,9– 26,9] [*]

Примечание: *в квадратных скобках указан доверительный интервал для доли положительных проб при $p \geq 0,95$.

Note: *the confidence interval for the proportion of positive samples at $p \geq 0.95$ is indicated in square brackets.

эритроцитарным туляреминым диагностикумом (РНГА-Тул-Аг-СтавНИПЧИ). Исследование выполняли в соответствии с МУ 3.1.2007-05 «Эпидемиологический надзор за туляремией» и МУК 4.2.2939-11 «Порядок организации и проведения лабораторной диагностики туляремии для лабораторий территориального, регионального и федерального уровней». За положительный результат принимали титры антител $\geq 1:40$ с подтверждением специфичности в РТНГА.

Доверительные интервалы для доли положительных проб определяли по методу Уилсона при доверительной вероятности $p \geq 0,95$, сравнение долей серопозитивных

сывороток осуществляли с помощью критерия хи-квадрат при доверительной вероятности $p \geq 0,95$ с использованием программных средств, предоставляемых сайтом <https://epitools.ausvet.com.au>.

Результаты

Результаты проведенного в 2021 г. скринингового исследования 424 сывороток крови здоровых доноров, проживающих на 10 административных территориях (Ростов-на-Дону, Шахты, Каменск-Шахтинский, Волгодонск, Таганрог, Зерноград, Морозовск и Сальский, Неклиновский, Азовский районы) представлены в таблице 1.

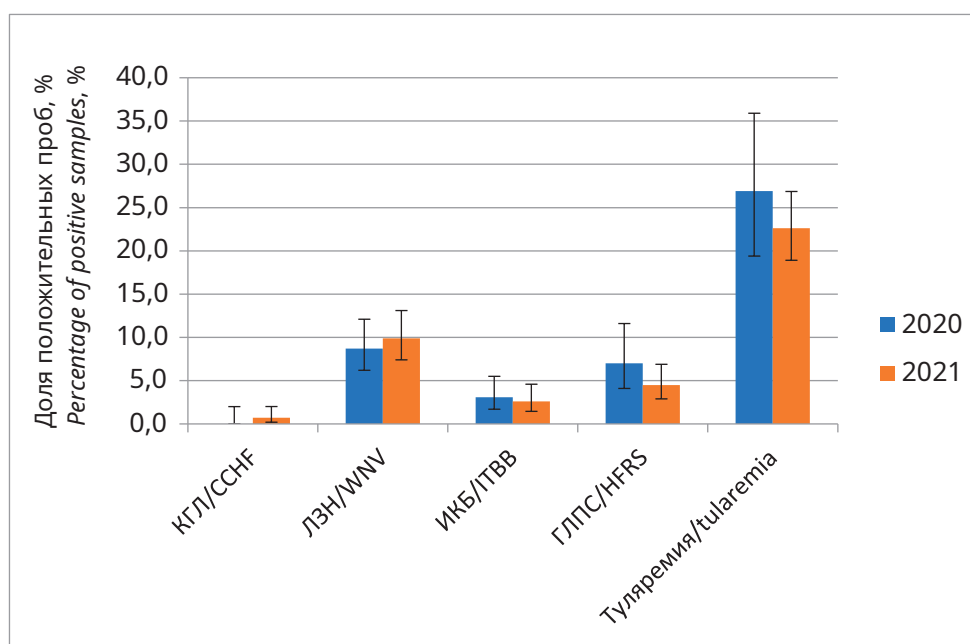


Рисунок 1. Уровень иммунной прослойки к ПОИ в РО в 2020–2021 гг.

Figure 1. The level of the immune layer to NFI in RR in 2020–2021

Единичные случаи обнаружения иммуноглобулинов класса G к вирусу Конго-Крымской геморрагической лихорадки (вирус ККГЛ) были зарегистрированы в Таганроге и Зернограде. В целом, доля серопозитивных результатов составила 0,7 %.

Антитела к вирусу Западного Нила (ВЗН) выявлены на всех обследованных территориях в городах: Морозовск — 20,6%, Волгодонск — 10,0%, Таганрог — 8,2%, Шахты — 8,9%, Ростов-на-Дону — 5,8%, Каменск-Шахтинский — 5,6%, Зерноград — 5,0% и двух районах РО (Сальском — 8,6% и Неклиновском — 17,1%). У одного жителя города Шахты, мужчины 68 лет, были одновременно обнаружены антитела классов М и G. Наибольший процент положительных результатов (69,4 %) к ВЗН получен у людей старшей возрастной группы (50–77 лет), большинство из которых — женщины.

При сероэпидемиологическом обследовании здоровых доноров на наличие антител к возбудителям ИКБ установлено, что в крови 2,6% людей присутствуют иммуноглобулины класса G. Наибольшее число IgG-положительных результатов было зарегистрировано в Неклиновском районе (8,6%), Ростове-на-Дону (5,9%), Морозовске (5,9%). Специфические иммуноглобулины классов М и G выявлены в одной пробе в г. Шахты и в одной пробе в г. Каменске-Шахтинском. Анализ результатов показал, что 63,6% сероположительных проб принадлежало мужчинам возрастной группы от 55 до 72 лет.

Вирусоспецифические IgG к ГЛПС выявлены в городах Таганроге (12,2%), Морозовске (11,8%), Шахтах (5,4%), Зернограде (5,0%), единичные случаи фиксировали в Ростове-на-Дону, Каменске-Шахтинском, Волгодонске. При этом следует отметить, что зарегистрированных случаев заболевания на территории РО в 2021 г. не было. Медианный возраст серопозитивных доноров составил 54 года. У

женщины 20 лет из Зернограда и мужчины 60 лет из Морозовска одновременно присутствовали антитела классов М и G, что позволяет предположить недавний контакт этих доноров с возбудителем и, видимо, его активную циркуляцию на этих территориях. Средняя частота выявления серопозитивных проб к ГЛПС составила 5,1%.

Исследование сывороток жителей РО на наличие специфических противотуляреминых иммуноглобулинов показало, что в различных районах доля позитивных результатов варьировалась в пределах 5,9–54,3%. Наибольший процент был выявлен среди сельского населения в Сальском (54,3%) и Азовском (50,0%) районах, а также среди жителей Зернограда (40,0%). В крупных городах доля положительных проб была ниже и составляла в Волгодонске — 10,0%, Каменске-Шахтинском — 11,1%, Шахтах — 16,1%, Таганроге — 16,3%, Ростове-на-Дону — 19,6 %. Медианный возраст серопозитивных доноров составил 50,5 лет.

Результаты проведенного мониторинга внесены в базу данных «Серологический мониторинг природно-очаговых инфекций на территории Ростовской области» (Свидетельство о государственной регистрации №2020621999 от 22 октября 2020). Это позволило сравнить результаты, полученные в 2020 и в 2021 гг. (рис.1).

Данные, полученные за два года, показывают наличие иммунной прослойки среди населения РО к вирусам ККГЛ, ЛЗН, ГЛПС, возбудителям ИКБ и туляремии. Различия долей серопозитивных проб в 2020 и 2021 гг. статистически не значимы.

Обсуждение

Иммунологический скрининг является важным диагностическим инструментом при постановке эпидемиологического диагноза в системе эпидемиологического надзора

[12]. Одновременное измерение уровня антител к нескольким патогенам, помимо информации об истинной структуре инфекционной заболеваемости в регионе и циркулирующих возбудителях, может выявить группы населения с высокой вероятностью инфицированности несколькими инфекционными агентами одновременно [13]. Сопоставляя результаты, полученные при проведении серомониторинга населения РО с эпизоотологической и эпидемиологической ситуацией по этим инфекциям, можно сделать вывод о циркуляции возбудителей КГЛ, ЛЗН, ИКБ, ГЛПС и туляремии и высокой частоте контактов местного населения с указанными этиологическими агентами.

Крымская геморрагическая лихорадка. В 2021 г. показатели обнаружения специфических антител в исследуемых районах составили 0,7 %. На фоне регулярных, лабораторно-подтвержденных случаев заболеваний КГЛ жителей РО изучение иммунной структуры населения выявило низкие показатели серопозитивности. Аналогичные результаты были получены при проведении серологического мониторинга в 2009–2010 гг. [14]. Низкая частота обнаружения специфических антител к вирусу ККГЛ может быть обусловлена несколькими факторами: резким снижением уровня иммуноглобулинов класса G у реконвалесцентов к концу первого года [15] и, возможно, случайной выборкой доноров, не включающей группы повышенного риска (проживающие в сельской местности и работающие в животноводстве и на сельхозпредприятиях). Результаты проведенной работы позволяют сделать вывод о необходимости расширения как географии исследования, так и спектра профессиональной принадлежности тестируемых.

Лихорадка Западного Нила. Доля серопозитивных результатов составила 9,9%. Наличие IgG в сыворотках крови местных жителей к вирусу ЛЗН свидетельствует о его циркуляции на территории субъектов области. Проведенное с 2008 по 2016 гг. лабораторное исследование сывороток здоровых доноров на наличие антител к вирусу Западного Нила среди населения Сальского, Октябрьского, Каменского районов и г. Таганрога показало, что положительные находки отмечали на протяжении всего периода мониторинга, при этом доля положительных проб варьировалась от 0,3% (2016 г.) до 8,5% (2014 г.). Больше всего серопозитивных доноров выявлено в Сальском районе [6]. В 2020 г. случаи заболевания ЛЗН не регистрировали, что, возможно, связано с ограничительными мероприятиями по новой коронавирусной инфекции, однако серопозитивные к ВЗН пробы были выявлены в Ростове-на-Дону, Каменске-Шахтинском, Волгодонске и Сальском, Ремонтненском, Неклиновском районах (IgG регистрировали в 8,7% случаев) [9]. В 2021 г. выявлено два случая болезни [8], доля сероположительных находок к ВЗН в настоящем исследовании составила 9,7%. Учитывая тот факт, что до 80% случаев протекает бессимптомно либо со слабо выраженной симптоматикой, можно предположить выявление не всех случаев заболевания медицинскими организациями области.

Иксодовые клещевые боррелиозы. В 2021 г., по данным Роспотребнадзора, зарегистрировано 5 случаев заболевания ИКБ (Каменск-Шахтинский (1), Ростов-на-Дону (3) и Орловский район (1)), что подтверждает активность природного очага в РО

[О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022.]. В настоящем исследовании антитела к ИКБ обнаружены в 2,6 % случаев.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Данные, имеющиеся в литературе, свидетельствуют о том, что на сопредельных с РО территориях расположены природные очаги ГЛПС. Циркуляция вирусов ГЛПС подтверждена в Калмыкии, Волгоградской области, Ставропольском и Краснодарском краях, Украине [16, 17]. Доля позитивных проб к ГЛПС в настоящем исследовании составила 5,1%. Наблюдается несоответствие между низким уровнем регистрации заболеваемости хантавирусной инфекцией в регионе и выявлением специфических антител у населения РО. Это может быть обусловлено доминированием лёгких, не диагностируемых форм болезни, без выраженного геморрагического синдрома. В этой связи инфекция требует пристального внимания и постоянного мониторинга активности возможных природных очагов.

Туляремия. По данным литературы, при серологическом скрининге случайных выборок населения серопревалентность к *Francisella tularensis* составляет от 0,19 % до 4,0 %, в то время как на территориях природных очагов или при анализе специальных контингентов с повышенным профессиональным риском инфицирования (охотники, рыболовы, сельскохозяйственные работники и т.д.) — от 5,0% до 18,0% [18]. В настоящем исследовании высокий процент серопозитивных доноров (в Сальском, Азовском районах, г. Зернограде) обусловлен, по-видимому, не только циркуляцией возбудителя в активных очагах туляремии, но и теми фактами, что туляремия является вакционоуправляемой инфекцией и в группе обследованных методом случайной выборки могли быть люди, ранее вакцинированные против туляремии. Большинство районов области является эндемичным по инфекции, и в соответствии с действующими документами на территории РО проводится плановая иммунизация населения живой туляремийной вакциной для специфической профилактики заболевания. При этом антитела против *F. tularensis* у иммунизированных людей, как и у переболевших, могут сохраняться в течение длительного времени (до 20 лет) [19]. Согласно регламентирующим документам (МУ 3.1.2007-05 «Эпидемиологический надзор за туляремией»), иммунная прослойка населения для очага пойменно-болотного типа должна быть $\geq 90\%$, а для очага луго-полевого типа — $\geq 70\%$. Нельзя исключить, что полученные для некоторых эндемичных районов сниженные показатели иммунной прослойки могут быть обусловлены отрицательным отношением некоторых групп лиц к вакцинации.

Для дальнейшей более корректной оценки циркуляции возбудителя в очаге целесообразно проведение анализа специальной выборки людей, не прививавшихся ранее противотуляремийной вакциной. Наряду с этим необходимо проведение углубленной проверки напряженности противотуляремийного иммунитета у вакцинированного населения для повышения эффективности профилактических мероприятий в природных очагах туляремии РО.

Заключение

Результаты мониторинга демонстрируют обширные, в большинстве своем сочетанные нозоареалы ПОИ на территории РО, подтверждая циркуляцию возбудителей вирусной и бактериальной этиологии и показывая высокую

частоту контактов местного населения с ними. Актуальным является проведение регулярного иммунологического скрининга как важного диагностического инструмента при постановке эпидемиологического диагноза в системе эпидемиологического надзора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Негоденко А.О., Молчанова Е.В., Прилепская Д.Р., Коновалов П.Ш., Павлюкова О.А., и др. Анализ результатов мониторинга арбовирусных инфекций на территории Волгоградской области в 2019 г. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(1):51-59. Negodenko A.O., Molchanova E.V., Prilepskaya D.R., Kononov P.S., Pavlyukova O.A., et al. Analysis of the Results of Monitoring Arbovirus Infections in the Volgograd Region in 2019. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1):51-59. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-51-59>
2. Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Агафонова Е.В., Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д. Серологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями в Республике Татарстан. *Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2018;1:15-20. Savitskaya T.A., Trifonov V.A., Agafonova E.V., Tyurin Yu.A., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D. Serological monitoring in the system of epidemiological surveillance of natural focal infections in the Republic of Tatarstan. *Epidemiology and infectious diseases. Topical issues*. 2018;1:15-20. (In Russ.) eLIBRARY ID: 32816938
3. Негоденко А.О., Лучинин Д.Н., Коновалов П.Ш., Павлюкова О.А., Скрынникова Е.А., и др. Скрининг маркеров арбовирусных инфекций в образцах сывороток крови здоровых доноров на территории Волгоградской области. *Инфекция и иммунитет*. 2020;9(5-6):743-749. Negodenko A.O., Luchinin D.N., Kononov P.S., Pavlyukova O.A., Skrynnikova E.A., et al. A screening for serum markers of arbovirus infections in healthy blood donors from the Volgograd Region. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;9(5-6):743-749. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-5-6-743-749>
4. Metcalf CJ, Farrar J, Cutts FT, Basta NE, Graham AL, et al. Use of serological surveys to generate key insights into the changing global landscape of infectious disease. *Lancet*. 2016;388(10045):728-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30164-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30164-7)
5. Пичурина Н.Л., Москвитина Э.А., Титова С.В., Забашта М.В., Савченко А.П. Актуальные природно-очаговые инфекции вирусной этиологии в Ростовской области. *Главный врач Юга России*. 2016; 3 (50):7-9. Pichurina N.L., Moskvitina E.A., Titova S.V., Zabashta M.V., Savchenko A.P. Actual natural focal infections of viral etiology in the Rostov region. *Chief physician of the south of Russia*. 2016;3(50):7-9. (In Russ.) eLIBRARY ID: 26486849
6. Люкшина Е.Ю., Баташев В.В., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Балахонова В.В., и др. Результаты эпизоотологического мониторинга за природными очагами особо опасных инфекционных заболеваний, общих для человека и животных, на территории Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(4):83-90. Lukshina E.Y., Batashev V.V., Kovalev E.V., Karpushchenko G.V., Balakhnova V.V., et al. Results of epizootic monitoring of natural foci of particularly dangerous infections common to humans and animals in Rostov Oblast. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(4):83-90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-4-83-90>
7. Ковалев Е.В., Ерганова Е.Г., Ненадская С.А., Леоненко Н.В., Гончарова О.В., Новикова А.И. Оптимизация эпидемиологического надзора за особо опасными инфекциями в Ростовской области. *Главный врач Юга России*. 2018;4(63):6-10. Kovalev E.V., Erganova E.G., Nenadskaya S.A., Leonenko N.V., Goncharova O.V., Novikova A.I. Optimization of epidemiological surveillance of particularly dangerous infections at Rostov region. *Chief Physician of the South of Russia*. 2018; 4(63):6-10 (In Russ.) eLIBRARY ID: 36321788
8. Путинцева Е.В., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., Бородай Н.В., Шпак И.М., и др. Лихорадка Западного Нила: результаты мониторинга за возбудителем в 2021 г. в Российской Федерации, прогноз заболеваемости на 2022 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022;(1):43-53. Putintseva E.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N., Borodai N.V., Shpak I.M., et al. West Nile Fever: Results of Monitoring over the Causative Agent in the Russian Federation in 2021, the Incidence Forecast for 2022. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022;(1):43-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-43-53>
9. Егиазарян Л.А., Березняк Е.А., Тришина А.В., Пичурина Н.Л., Хаметова А.П. и др. Серологический мониторинг природно-очаговых и зоонозных инфекций на территории Ростовской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021;(2):69-74. Egiazaryan L.A., Bereznayk E.A., Trishina A.V., Pichurina N.L., Khametova A.P. et al. Serological monitoring of feral herd and zoonotic infections in the Rostov Region. *Epidemiology and infectious diseases. Topical issues*. 2021;(2):69-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.69-74>
10. Цимбалистова М.В., Сорокин В.М., Аронова Н.В., Анисимова А.С., Пичурина Н.Л., и др. Биологические свойства и генетическая характеристика штаммов *Francisella tularensis*, изолированных на территории Ростовской области в 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021;(3):134-140. Tsimbalistova M.V., Sorokin V.M., Aronova N.V., Anisimova A.S., Pichurina N.L., et al. Biological Properties and Genetic Characteristics of *Francisella tularensis* Strains Isolated in the Territory of the Rostov Region in 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2021;(3):134-140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-3-134-140>
11. Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Швагер М.М., Полонский А.В., Сидельников В.В., и др. Особенности распространения туляремийной инфекции в Ростовской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(6):37-40. Kovalev E.V., Karpushchenko G.V., Schwager M.M., Polonsky A.V., Sidelnikov V.V., et al. Features of Distribution of the Tularemia Infection in the Rostov Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(6):37-40. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6-37-40>
12. Нафеев А.А., Савельева Н.В., Сибеева Э.И.

- Иммунологический (серологический) мониторинг в системе эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016;21(5):286-289.
- Nafeev A.A., Savelyeva N.V., Sibaeva E.I. Immunological (serological) monitoring in the epidemiological surveillance system of natural - focal infections. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2016;21(5):286-289. (In Russ.) <https://doi.org/10.1017/S0950268816000491>
13. Arnold BF, Scobie HM, Priest JW, Lammie PJ. Integrated Serologic Surveillance of Population Immunity and Disease Transmission. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(7):1188-1194. <https://doi.org/10.3201/eid2407.171928>
 14. Водяницкая С.Ю., Веркина Л.М., Прометной В.И., Иванова А.И., Бочкова Г.Д. и др. Серологический мониторинг арбовирусных инфекций на территории Ростовской области. *Национальные приоритеты России. Специальный выпуск*. 2011;2(5):84-85.
 - Vodyanitskaya S.YU., Verkina L.M., Prometnoy V.I., Ivanova A.I., Bochkova G.D. et al. Serologicheskij monitoring arbovirusnyh infekcij na territorii Rostovskoj oblasti. *Nacional'nye priority Rossii. Special'nyj vypusk*. 2011;2(5):84-85. (In Russ.). eLIBRARY ID: 28099575
 15. Василенко Н. Ф., Малецкая О. В., Ермаков А. В., Варфоломеева Н. Г., Куличенко А. Н. Серологический мониторинг арбовирусных инфекций на территории Ставропольского края. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2013;8(1):70-72.
 - Vasilenko N.F., Maleckaya O.V., Ermakov A.V., Varfolomeeva N.G., Kulichenko A. N. Serological monitoring of arbovirus infections in the Stavropol Territory. *Medical News of the North Caucasus*. 2013;(1):70-72. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18930216
 16. Небогаткин И.В., Новохатний Ю.О., Демчишина И.В., Андрущенко Н.С., Глузд О.А. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Украине. *Актуальная инфектология*. 2020;8(3-4):7-12.
 - Nebohatkin I.V., Novohatnij YU.O., Demchishina I.V., Andrushchenko N.S., Gluzd O.A. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Ukraine. *Actual infectology*. 2020;8(3-4):7-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2312-413x.8.3-4.2020.212654>
 17. Малецкая О.В., Таран Т.В., Прислегина Д.А., Платонов А.Е., Дубянский В.М., и др. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(4):79-84.
 - Maletskaya O.V., Taran T.V., Prisleghina D.A., Platonov A.E., Dubyansky V.M., et al. Natural Focal Viral Fevers in the South of the European Part of Russia. Hemorrhagic Fever with Renal syndrome. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(4):79-84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-4-79-84>
 18. Maurin M. Francisella tularensis, Tularemia and Serological Diagnosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:512090. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.512090>
 19. Аронова Н.В., Оноприенко Н.Н., Цимбалистова М.В., Павлович Н.В. Сравнительный анализ показателей гуморального и клеточного специфического иммунитета у людей, иммунизированных живой туляремийной вакциной. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2014;(5):32-37.
 - Aronova N.V., Onoprienko N.N., Tsimbalistova M.V., Pavlovich N.V. Comparative analysis of parameters of humoral and cell specific immunity in individuals immunized with a live tularemia vaccine. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2014;(5):32-37. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23947248

Информация об авторах

Елена Александровна Березняк, к.б.н. старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, bereznyak_ea@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9416-2291>.

Алёна Викторовна Тришина, к.б.н., старший научный сотрудник отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, labbiobez@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8249-6577>.

Надежда Валентиновна Аронова, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, aronova_nv@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7772-9276>.

Наталья Львовна Пичурина, к.м.н., заведующая лабораторией эпидемиологии ООИ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, pichurina_nl@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1876-5397>.

Лиана Альбертовна Егiazарян, младший научный сотрудник отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону,

Information about the authors

Elena A. Bereznyak, Cand. Sci. (Bio.), senior scientist researcher of laboratories of natural focal and zoonotic infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, bereznyak_ea@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9416-2291>.

Alena V. Trishina, Cand. Sci. (Bio.), senior scientific researcher of department of microbiology of cholera and other acute intestinal infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, labbiobez@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8249-6577>.

Nadezda V. Aronova, Cand. Sci. (Bio.), senior scientist researcher of laboratories of natural focal and zoonotic infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, aronova_nv@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7772-9276>.

Natalya L. Pichurina, Cand. Sci. (Med.), the Head of laboratory of epidemiology of especially dangerous infections. Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, pichurina_nl@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1876-5397>.

Liana A. Egiazaryan, junior researcher of department of microbiology of cholera and other acute intestinal infections. Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, egiazaryan_la@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9006-0151>.

Anastasia S. Anisimova, junior researcher laboratories of natural focal and zoonotic infections,

Россия, egiazaryan_la@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9006-0151>.

Анастасия Сергеевна Анисимова, младший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых и зоонозных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, anisimova_as@antiplague.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4010-2138>.

Ирина Рафиковна Симонова, научный сотрудник лаборатории диагностических препаратов, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, simonova_ir@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8261-2294>.

Наталья Владимировна Павлович, д.м.н., главный научный сотрудник, и. о. заведующей лабораторией природно-очаговых и зоонозных инфекций, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, pavlovich_nv@antiplague.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8287-4294>, Scopus Author ID 7004882423.

Евгений Владимирович Ковалев, руководитель, Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, master@61.rospotrebnadzor.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>.

Леоненко Наталья Викторовна, заместитель начальника отдела эпидемиологического надзора, Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, master@61.rospotrebnadzor.ru.

Анастасия Игоревна Новикова, главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора, Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, master@61.rospotrebnadzor.ru.

Алексей Кимович Носков, к.м.н., директор, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия, noskov-epid@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>.

Вклад авторов:

Е.А. Березняк, А.В. Тришина — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Н.В. Аронова, А.С. Анисимова — получение и анализ данных по туляремии;

Н.Л. Пичурина — разработка дизайна исследования;

Л.А. Егиазарян, И.Р. Симонова — обзор публикаций по теме статьи;

Н.В. Павлович — существенная переработка научного содержания статьи;

Е.В. Ковалев, Н.В. Леоненко, А.И. Новикова — окончательное утверждение версии для публикации;

А.К. Носков — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, окончательное утверждение версии для публикации.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, anisimova_as@antiplague.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4010-2138>.

Irina R. Simonova, researcher at the laboratory of diagnostic preparations Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, simonova_ir@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8261-2294>.

Natalia V. Pavlovich, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of laboratories of natural focal and zoonotic infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, pavlovich_nv@antiplague.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8287-4294>, Scopus Author ID 7004882423.

Evgeny V. Kovalev, Head of Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia, master@61.rospotrebnadzor.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>.

Natalya V. Leonenko, deputy head of the epidemiological surveillance, Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia, master@61.rospotrebnadzor.ru.

Anastasia I. Novikova, Chief Specialist-Expert of the Epidemiological Surveillance, Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Rostov region, Rostov-on-Don, Russia, master@61.rospotrebnadzor.ru.

Alexey K. Noskov, Cand. Sci. (Med.), Director, Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: noskov-epid@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-05502221>

Authors' contribution:

E. A. Bereznayak, A. V. Trishina — research design development, obtaining and analysis of the data, writing the text of the manuscript;

N.V. Aronova, A.S. Anisimova — obtaining and analysis of the data on tularemia;

N. L. Pichurina — research design development;

L. A. Egiazaryan, I.R. Simonova — review of publications on the topic of the article;

N.V. Pavlovich — significant revision of the scientific content of the article;

E.V. Kovalev, N.V. Leonenko, A.I. Novikova — final approval of the version for publication;

A.K. Noskov — significant contribution to the concept and design of the study, final approval of the version for publication.

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 13.07.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 15.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 22.09.2022

Оригинальная статья

УДК: 616.988:577.112:616-092

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-83-92>

Молекулярно-эпидемиологические и клинические аспекты энтеровирусной инфекции на юге России

Е.В. Ковалёв^{1,3}, Т.И. Твердохлебова^{2,3}, Э.Н. Симованьян³

¹Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

³Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Ивановна Твердохлебова, rostovniimp@rniimp.ru

Аннотация. Цель: изучение молекулярно-эпидемиологических и клинических аспектов энтеровирусной инфекции (ЭВИ) в Ростовской области за период 2006–2020 гг. для совершенствования системы эпиднадзора за данным заболеванием. **Методы исследования:** эпидемиологический, вирусологический, молекулярно-биологический (ПЦР, секвенирование, филогенетический анализ), микробиологический, статистический. **Материалы и методы:** проведён анализ медицинской документации 139 больных с ЭВИ. Исследованы образцы биоматериала (фекалии, мазок из зева) от 17293 человек, пробы из объектов окружающей среды (2710 образцов), штаммы энтеровирусов (ЭВ) в количестве 142 экземпляров. **Результаты:** в Ростовской области до 2013 г. превалировала спорадическая заболеваемость ЭВИ с регистрацией от 1 до 38 случаев в год. В июне 2013 г. отмечен резкий рост заболеваемости ЭВИ с формированием локальных очагов в организованных коллективах, связанный с циркуляцией нового генотипа — ЭВ 71 типа субгенотипа С4 «китайского» происхождения (зарегистрировано 622 больных ЭВИ, один летальный исход). Определены клинические особенности заболевания: острое начало с проявлениями интоксикационного и ящуроподобного синдромов с последующим развитием у 37,4% пациентов патологии ЦНС. По результатам секвенирования проб биоматериала от больных и вирусоносителей за период 2006–2020 гг. выявлялись ЭВ 22 типов. **Выводы:** ЭВ подвержены интенсивной генетической изменчивости, из-за чего могут появляться новые патогенные для человека геноварианты. Смена генотипов ЭВ, доминировавших в циркуляции среди населения Ростовской области, определила подъём заболеваемости ЭВИ в 2013 г. Выявлено значительное разнообразие генотипов неполиомиелитных ЭВ, при этом структура геновариантов ЭВ в разные годы менялась.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, генотипы, молекулярно-эпидемиологический мониторинг.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ковалёв Е.В., Твердохлебова Т.И., Симованьян Э.Н. Молекулярно-эпидемиологические и клинические аспекты энтеровирусной инфекции на юге России. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):83-92. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-83-92

Molecular epidemiological and clinical aspects of enterovirus infection in the south of Russia

E.V. Kovalev^{1,3}, T.I. Tverdokhlebova^{2,3}, E.N. Simovanyan³

¹Office of Rosпотребнадзор for the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russia

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Tatyana I. Tverdokhlebova, rostovniimp@rniimp.ru

Abstract. Objective: the study of molecular epidemiological and clinical aspects of EVI in the Rostov region for the period 2006-2020. to improve the disease surveillance system. Research methods: epidemiological, virological, molecular biological (PCR, sequencing, phylogenetic analysis), microbiological, statistical. **Materials and methods:** the analysis of medical records of 139 patients with EVI was carried out. Samples of biomaterial (feces, throat swab) from 17293 people, samples from environmental objects (2710 samples), strains of enteroviruses (EV) in the amount of 142 specimens were studied. **Results:** in the Rostov region until 2013. sporadic incidence of EVI prevailed with registration from 1 to 38 cases per year. June 2013 there was a sharp increase in the incidence of EVI with the formation of local foci in organized groups, associated with the circulation of a new genotype — EV 71 type of subgenotype C4 of “Chinese” origin (622 patients with EVI were registered, one death). The clinical features of the disease were determined: acute onset with manifestations of intoxication, foot and mouth disease-like syndromes, followed by the development of CNS pathology in 37.4% of patients. According to the results of sequencing of biomaterial samples from

patients and virus carriers for the period 2006–2020. EVs of 22 types were detected. **Conclusions:** EVs are subject to intense genetic variability, due to which new genovariants pathogenic for humans may appear. The change in EV genotypes, which dominated the circulation among the population of the Rostov region, determined the rise in the incidence of EVI in 2013. A significant diversity of non-polio EV genotypes was revealed, while the structure of EV genovariants changed in different years.

Keywords: enterovirus infection, genotypes, molecular epidemiological monitoring.

Financing. The study had no sponsorship.

For citation: Kovalev E.V., Tverdokhlebova T.I., Simovanyan E.N. Molecular epidemiological and clinical aspects of enterovirus infection in the south of Russia. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):83–92. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-83-92

Введение

Начало XXI в. ознаменовалось появлением угрозы глобального распространения ряда инфекций, вызываемых РНК-содержащими вирусами. Среди них так называемые атипичная пневмония, птичий грипп, энтеровирусная инфекция, новая коронавирусная инфекция. Все они взяты под контроль ВОЗ. Эти инфекции можно условно отнести к «новым», так как их изучение сопровождалось открытием вирусных агентов или выявлением неизвестных свойств возбудителя и чрезвычайно широким общественным резонансом.

ЭВИ характеризуется повсеместным распространением, обилием серотипов (генотипов) возбудителя, пантропизмом энтеровирусов и манифестацией данной инфекции в виде различных клинических вариантов с поражением одного или нескольких органов и систем, массовостью заболевания, многообразием механизмов заражения и путей передачи инфекции, широким носительством, высокой восприимчивостью к инфекции (особенно в детском возрасте), обнаруженной в последние годы связью между ЭВИ и диабетом 1-го типа, многочисленными случаями коинфекции ЭВИ у больных коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, а также высокой летальностью [1–7].

В последние годы происходит эволюция энтеровирусных инфекций. Выявляются новые типы энтеровирусов, имеющие клиническое значение. В настоящее время энтеровирусы человека представлены более чем 120 генетически гетерогенными серотипами [8]. Множество типов неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ), постоянно меняющиеся масштабы их распространения и спектр эпидемиологически значимых серотипов и генетических вариантов, доминирующих в определённое время в конкретном географическом районе, обуславливают актуальность постоянного слежения за циркуляцией энтеровирусов (ЭВ) среди населения с использованием молекулярно-генетических технологий [5].

География ЭВИ широка и охватывает практически все страны мира [9, 10]. Эндемичными районами с высокой заболеваемостью ЭВИ по-прежнему остаются страны Азиатско-Тихоокеанского региона [9, 11]. Наиболее крупные из описанных исследователями вспышек, вызванных преимущественно вирусами ECHO 6,13,30, а также энтеровирусом 71 типа, имели место в Китае, на Тайване, Тунисе. В 2008 г. зарегистрирована крупнейшая вспышка ЭВИ в Китае с вовлечением в эпидемический процесс 19 административных образований страны и числом заболевших более 30 тыс. человек с 39 летальными исходами.

В Российской Федерации официальная статистическая отчётность по ЭВИ введена с 2006 г. Вспышки и случаи ЭВИ регистрировались на территориях СЗФО,

ЮФО, ПФО и СКФО [12–15]. Высокие цифры заболеваемости данной инфекцией характерны для территорий Дальневосточного федерального округа [16, 17]. Эпидемиологические расследования этиологии вспышек ЭВИ в ряде случаев выявили наличие фактов заноса на исследуемых территориях энтеровирусов новых генотипов [18–20].

Изучение геновариантов энтеровирусов и создание банка данных важны для оценки динамики известных и новых изолятов, циркулирующих на территории Российской Федерации и характеризующихся разной способностью к распространению, патогенностью, антигенностью, а также для разработки адекватных мер профилактики, схем лечения, методов и средств диагностики.

Цель исследования — изучение молекулярно-эпидемиологических и клинических аспектов энтеровирусной инфекции в Ростовской области за период 2006–2020 гг. для совершенствования системы эпидемиологического надзора за данным заболеванием.

Материалы и методы

Сбор материала проводился на территории Ростовской области. Объектами исследования являлись больные энтеровирусной инфекцией (12425 чел.), контактные лица (974 чел.), больные острыми кишечными инфекциями (200 чел.) и другими заболеваниями (3694 чел.); пробы объектов окружающей среды: сточные воды канализации — 2336 обр., вода поверхностных водоемов — 259 обр., питьевая вода — 51 обр., продукты питания — 64 обр.; штаммы энтеровирусов в количестве 142 экз. для определения их генотипа.

В работе использованы следующие методы: эпидемиологический, вирусологический (реакция нейтрализации), молекулярно-биологический (ПЦР, секвенирование, филогенетический анализ), микробиологический (традиционный, с применением бактериологического анализатора Vitek-2, масс-спектрометрический MALDI-TOF), статистический с использованием программ SPSS Statistics Base 22,0; Microsoft Office Excel 2016.

Материалом для микробиологических и молекулярно-биологических исследований являлись фекалии и мазки из зева. Применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (Real time) с использованием тест-систем «АмплиСенс® Enterovirus-FL» и «АмплиСенс® Enterovirus 71-FL» в соответствии с инструкциями производителя.

Для определения генотипов циркулирующих штаммов энтеровирусов осуществлялось фрагментное секвенирование нуклеотидных последовательностей РНК штаммов вирусов, выделенных из положительных в ПЦР образцов,

Таблица / Table 1

Пейзаж энтеровирусов, выделенных из объектов окружающей среды (сточные воды) в Ростове-на-Дону в ходе вирусологического мониторинга в 2006–2012 гг.
Variety of enteroviruses isolated from environmental objects (wastewater) in Rostov-on-Don during virological monitoring in 2006–2012

Показатель / Indicator	Результаты вирусологического мониторинга в 2006–2012 гг. / Results of virological monitoring in 2006–2012						
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Количество проб Number of samples	242	281	228	231	200	200	120
Пейзаж энтеровирусов/ Variety of enteroviruses	ЕCHO 6 ЕCHO 2 ЕCHO 25 Коксаки В/ Coxsackievirus В	ЕCHO 4 ЕCHO 7 ЕCHO 25 Коксаки В 1-6/ Coxsackievirus В 1-6	ЕCHO 3 ЕCHO 5 ЕCHO 6 ЕCHO 7 ЕCHO 16 ЕCHO 20	Энтеровирусы из сточной воды не выделены / Enteroviruses have not been isolated from wastewater		Коксаки В 1-6/ Coxsackievirus В 1-6	ЕCHO 17

по Сэнгеру [21]. Молекулярное типирование энтеровирусов основывалось на ОТ-ПЦР и определении нуклеотидной последовательности в области генома по 5' UTR (5' НТР) области РНК ЭВ с помощью специфических праймеров. Генотип ЭВ определяли сравнением полученной последовательности с имеющимися в банке генетических последовательностей GenBank (NCBI) последовательностями прототипных энтеровирусов человека при помощи программы «BLAST».

Ретроспективный анализ эпидемиологической ситуации по ЭВИ в Ростовской области осуществляли с использованием карт эпидемиологического обследования очагов и статистических отчетных данных, клинической картины заболевания — с использованием стационарных и амбулаторных карт больных с установленным диагнозом.

Результаты

С 2006 г. (начало официальной регистрации ЭВИ в Российской Федерации) по 2012 г. заболеваемость в области носила спорадический характер с регистрацией от 1 до 38 случаев в год (от 0,02 до 3,8 на 100 тыс. населения). Годовые показатели заболеваемости в указанный период были в 3,8–6,2 раза ниже общероссийских. Мониторинг циркуляции энтеровирусов в окружающей среде (сточные воды) свидетельствовал о том, что в период с 2006 по 2012 гг. вирусный пейзаж был весьма разнообразен и менялся практически ежегодно (табл. 1).

Приведённые в таблице результаты свидетельствуют о том, что в г. Ростове-на-Дону за период 2006–2012 гг. в окружающей среде регистрировались только энтеровирусы, относящиеся к ЕCHO и Коксаки. Такие же энтеровирусы выделяли и в материале от больных: в 2008 г. — ЕCHO 30, в 2009 г. — ЕCHO 5, ЕCHO 6, в 2010 г. — ЕCHO 6, в 2011 г. — ЕCHO 17, Коксаки А6, в 2012 г. — ЕCHO 6, ЕCHO 7, Коксаки В3 и В4.

В 2013 г. в Ростовской области зарегистрирован эпидемический подъём заболеваемости ЭВИ с формированием

локальных очагов в дошкольных образовательных учреждениях, обусловленный появлением энтеровируса 71 типа субгенотипа С4, который ранее на территории области не выделяли. Появление нового генетического варианта возбудителя ЭВИ привело к резкому подъёму заболеваемости, а отсутствие иммунитета у населения способствовало массовому и быстрому распространению инфекции. За период эпидемического неблагополучия в 2013 г. было зарегистрировано 622 случая ЭВИ (14,6 на 100 тыс. населения) с вовлечением в эпидемический процесс разных возрастных, социальных групп населения, возникновением локальных вспышек и групповых заболеваний (рис. 1).

В конце мая 2013 г. в одном из организованных коллективов Первомайского района г. Ростова-на-Дону, в МБДОУ № 83 (детский сад «Теремок») была зарегистрирована вспышка острых респираторных вирусных и острых кишечных инфекций (ОРВИ и ОКИ).

Первый случай заболевания отмечен 28.05.2013 г. в младшей группе. Всего заболело в данном дошкольном учреждении 78 детей, из них ЭВИ — 53 человека, энтеровирусным менингитом (ЭВМ) — 25 человек. Один ребенок в возрасте 3 лет с симптомами менингоэнцефалита умер 02.06.2013 г. По результатам посмертного вирусологического и бактериологического исследования биологического материала установлено, что его смерть наступила от микст-инфекции — энтеровирусной и пневмококковой этиологии на фоне персистенции цитомегаловируса. Ребенок состоял на диспансерном учёте в группе часто болеющих детей.

Второй ребенок с менингеальным синдромом из этой же группы детского сада поступил в реанимационное отделение 03.06.2013 г. На следующий день, 04.06.2013 г., бригадой врачей был организован осмотр всех детей — 270 человек, посещающих МБДОУ № 83. Были активно выявлены и госпитализированы в инфекционные отделения 9 детей с высокой температурой и катаральными явлениями.

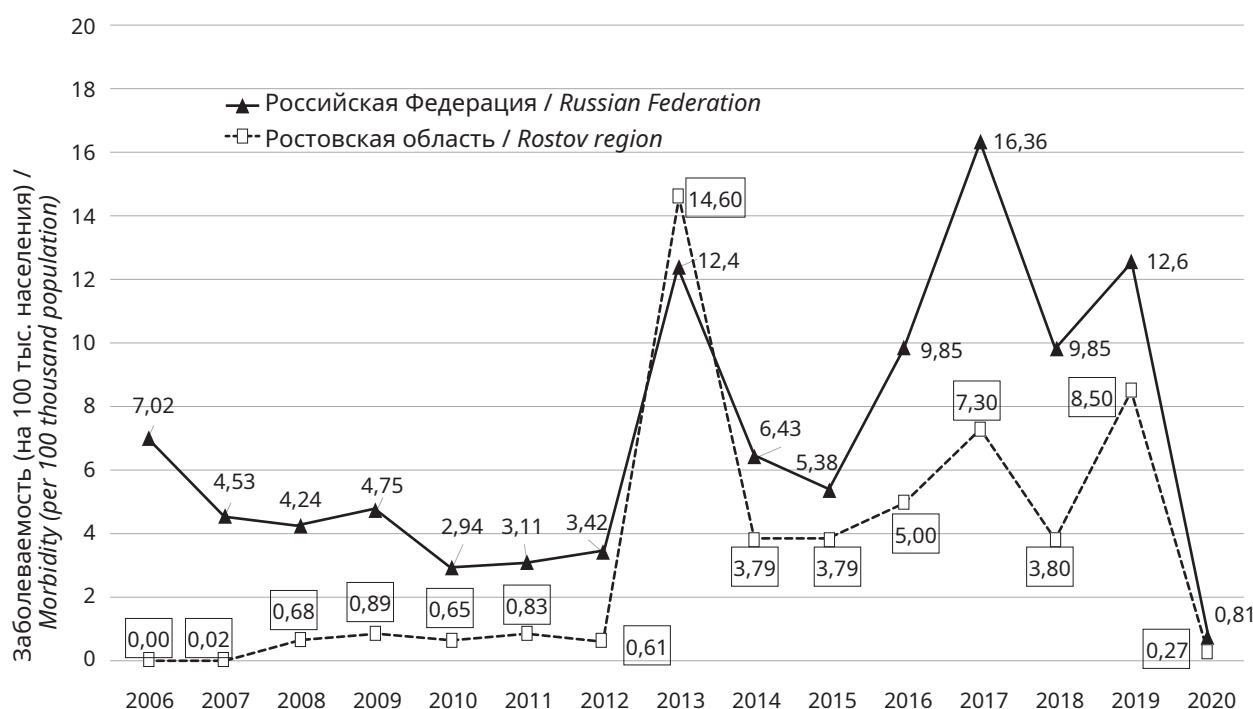


Рисунок 1. Заболеваемость ЭВИ в Ростовской области и Российской Федерации за период 2006–2020 гг.
Figure 1. The incidence of EVI in the Rostov region and the Russian Federation for the period 2006–2020

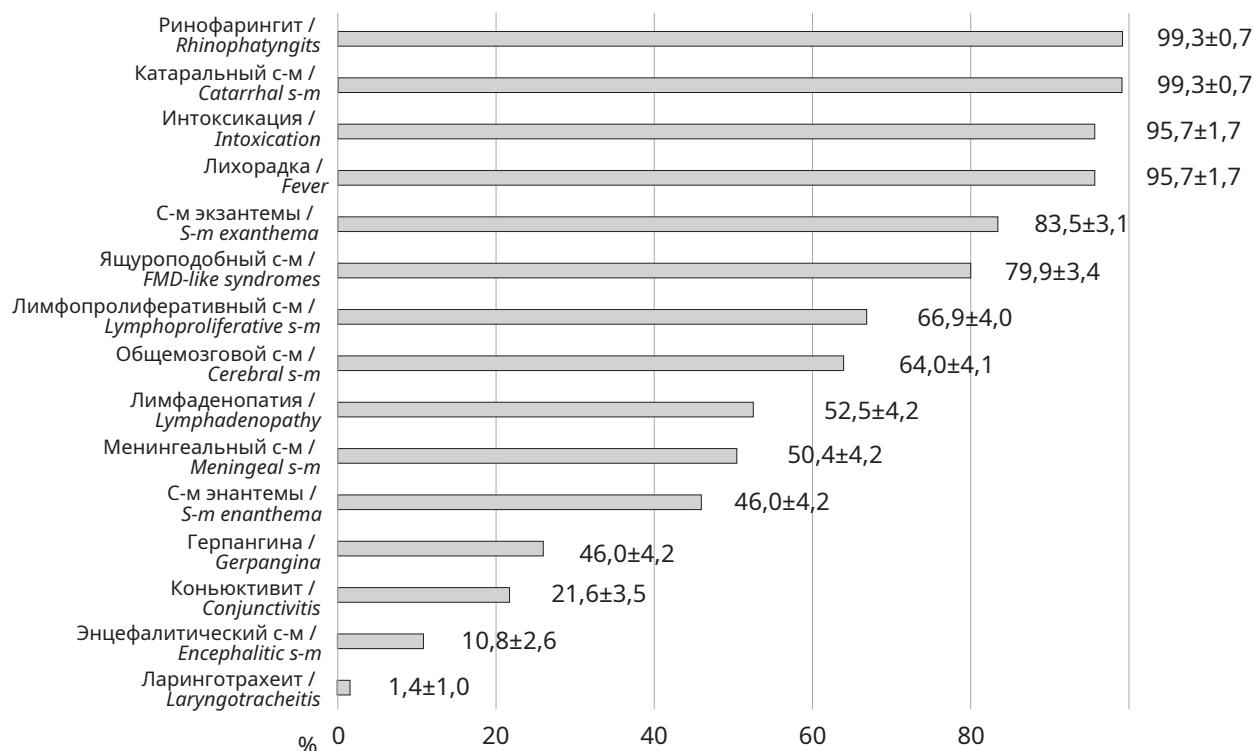


Рисунок 2. Клиническая характеристика энтеровирусной инфекции у детей, обусловленной энтеровирусом 71 типа субгенотипа C4 (% , M±m)
Figure 2. Clinical characteristics of enterovirus infection in children caused by enterovirus type 71 subgenotype C4 (% , M±m)

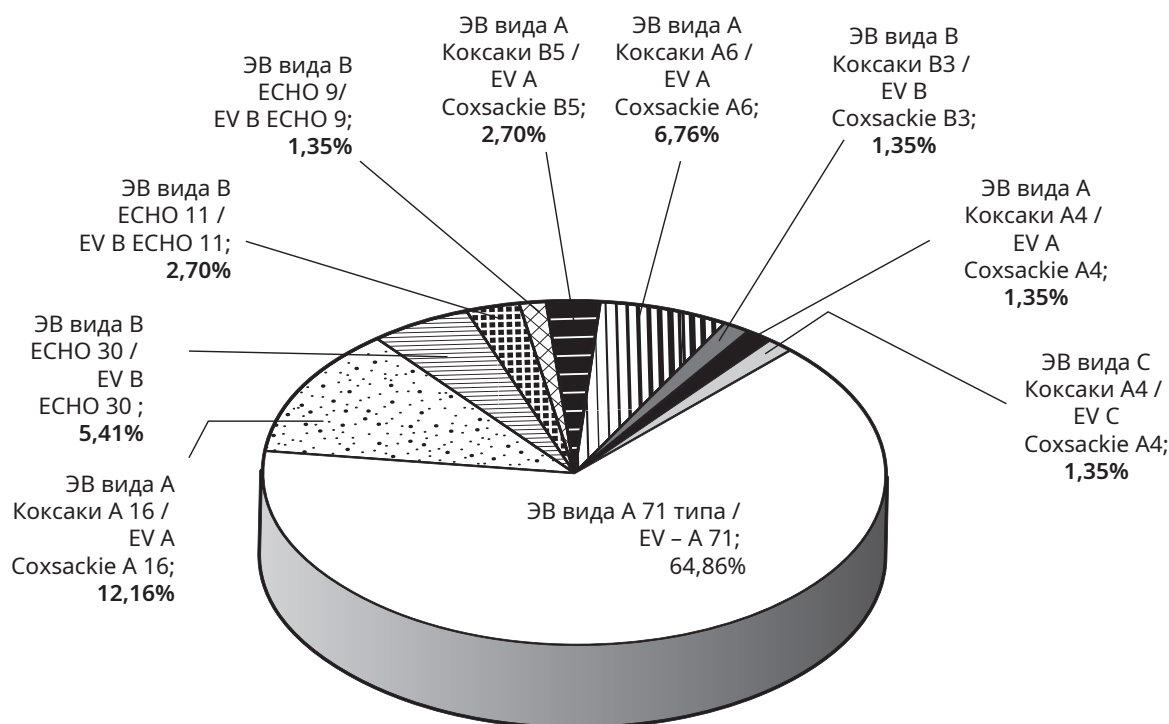


Рисунок 3. Структура генотипов энтеровирусов человека, выделенных из клинического материала в Ростовской области в 2013 г., по данным секвенирования последовательностей РНК и результатам их программного анализа (за период 26.06.2013–10.10.2013 гг.)

Figure 3. The structure of human enterovirus genotypes isolated from clinical material in the Rostov region in 2013, according to RNA sequence sequencing data and the results of their program analysis (for the period 06/26/2013–10/10/2013)

Возрастной состав заболевших детей варьировался от 1 года до 7 лет с преимущественной структурой 1–2 года (14 человек) и 3–6 лет (63 человека). Распределение по возрасту заболевших в 2013 г. детей МБДОУ № 83 совпадает с общепринятыми представлениями о наиболее уязвимых для ЭВИ возрастных группах.

Клиническая характеристика энтеровирусной инфекции у детей, обусловленной энтеровирусом 71 типа субгенотипа С4 представлена на рисунке 2.

Анализ динамики симптомов заболевания показал, что инфекционный процесс характеризовался двухфазным течением. В первую фазу ведущими являлись общеинфекционный, катаральный, ящуроподобный и лимфопролиферативный синдромы. Особенность второй фазы — присоединение симптоматики поражения ЦНС.

Несмотря на то, что у большинства пациентов ЭВИ протекала в среднетяжёлой форме, у 1/3 из них развилась патология ЦНС (менингит, менингоэнцефалит), ромбовидной ямки (ромбоэнцефалит) и/или мозжечка. Все дети имели отягощённый преморбидный фон и относились к группам риска в различных периодах: антенатальном, новорождённости, в возрасте старше одного месяца.

При проведении лабораторных исследований биологического материала были получены следующие результаты: из 156 заболевших воспитанников детского сада диагноз «ЭВИ» был установлен у 78 человек, лабораторно

подтверждён — в 59 случаях. РНК ЭВ обнаружена в фекалиях у 53 заболевших, в мазках из зева — у 23 человек. У 24 детей определён ЭВ 71 типа.

При проведении эпидемиологического расследования было выявлено, что детский сад № 83 расположен в спальном микрорайоне г. Ростова-на-Дону рядом с вещевым рынком «Темерник», где работают часто выезжающие за пределы России мигранты, дети которых посещали указанное детское учреждение.

Одновременно проводили исследования по выделению патогенных бактерий и вирусов из объектов окружающей среды (50 проб питьевой воды и воды канализационных стоков). РНК ЭВ обнаружена в 2 пробах сточных вод: из канализационного коллектора, куда отводят сточные воды детского сада и жилых домов, где проживали заболевшие жители, и из канализационного коллектора, в который сбрасывают сточные воды детского инфекционного отделения № 6 МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко», куда были госпитализированы больные ЭВИ дети.

Наличие энтеровируса в фекалиях, материале из зева носителей и больных с характерной клинической картиной (поражение ротоглотки и верхних дыхательных путей, рук) свидетельствует о реализации фекально-орального и аспирационного механизмов передачи возбудителя.

Помимо МБДОУ № 83 случаи с предварительным диагнозом «Энтеровирусная инфекция» были

зарегистрированы одновременно в период с 28.05 по 10.06.2013 г. ещё в 11 дошкольных учреждениях, расположенных в Первомайском (5), Ворошиловском (2), Пролетарском (2), Советском (1) районах г. Ростова-на-Дону, а также в городах Ростовской области (Таганрог, Батайск, Азов). Во всех учреждениях эпидемиологическими особенностями ЭВИ были более раннее начало эпидсезона, массовость, быстрота развития эпидемического процесса с поражением преимущественно детского организованного контингента (2–6 лет) и клинической картиной, характерной для респираторных вирусных или бактериальных инфекций, сопровождающихся менингитами.

Для определения генотипа возбудителя ЭВИ и установления эпидемиологических связей между сформированными очагами в Ростовской области было проведено в ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора фрагментное секвенирование образцов биологического материала от больных и носителей ЭВИ, протестированных методом ОТ-ПЦР с положительным результатом [22].

Результаты секвенирования показали, что среди исследованных 74 штаммов энтеровирусов человека наибольшее количество (48 штаммов или 64,9%) было определено как энтеровирусы человека вида А 71 типа, 9 штаммов (12,2%) были определены как энтеровирусы человека вида А Коксаки А16. В качестве редко встречающихся генотипов энтеровирусов человека зарегистрированы 5 штаммов (6,8%) энтеровируса человека вида А Коксаки А6, 4 штамма энтеровируса человека вида В ЕСНО 30 (5,4%), 2 штамма (2,7%) энтеровируса человека вида В ЕСНО 11, 2 штамма (2,7%) энтеровируса человека вида В Коксаки В5 и по одному штамму (по 1,4%) энтеровируса человека вида В ЕСНО 9, энтеровируса человека вида А Коксаки А4, энтеровируса человека вида В Коксаки В 3, а также энтеровируса человека вида С Коксаки А 24. (Рис.3)

В результате филогенетического анализа были выявлены 4 обособленные группы вирусов. Три из них (46 штаммов) представлены нуклеотидными последовательностями РНК энтеровирусов 71 типа, выделенных от лиц из г. Ростова-на-Дону и г. Аксая и значительно отличающихся друг от друга по генетическим характеристикам. Четвёртая группа (7 штаммов) представлена нуклеотидными последовательностями РНК энтеровирусов, которые были выделены от лиц, проживающих в г. Таганроге. Данная группа штаммов имела высокий уровень соответствия генетических свойств со штаммами энтеровирусов, охарактеризованными в международной базе данных как энтеровирусы человека вида А Коксаки А16, выделенными в 2013 г. на территории Китая [23].

Выявление трёх групп энтеровирусов человека вида А 71 типа с высокой степенью генетического сходства нуклеотидных последовательностей РНК в каждой из них, при значительных различиях генетических характеристик между группами, а также группы близких по генетическим характеристикам энтеровирусов человека вида А Коксаки А16 позволяет предположить формирование условий для распространения инфекции как минимум в четырёх очагах ЭВИ, не связанных между собой.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей РНК, выделенных из штаммов энтеровирусов от

больных и вирусоносителей в Ростовской области в период эпидемического подъёма ЭВИ в 2013 г., показал, что штаммы энтеровирусов 71 типа, циркулирующие в Ростовской области, имели высокое генетическое родство со штаммами «китайского» происхождения 2008–2011 гг., которые имели преимущественно субгенотип 4С. По-видимому, штамм был занесен в Россию из Китая за 2–3 года до эпидемического подъёма ЭВИ в Ростовской области и других территориях Юга России и циркулировал, не вызывая клинически регистрируемой заболеваемости [23, 24].

Пейзаж энтеровирусов, выделенных из объектов окружающей среды в Ростовской области в 2013 г., представлен ЭВ 71 типа, Коксаки А24, ЕСНО11,23,30, то есть 5 генотипами.

В последующие годы (после вспышки заболеваемости ЭВИ в 2013 г.) регистрировались единичные случаи sporadic заболеваемости ЭВИ. В 2014, 2015 и в 2018 гг. показатель заболеваемости ЭВИ в Ростовской области находился на одном уровне, составляя 3,8 на 100 тыс. населения, что в 3,8 раза меньше такового в 2013 г. (рис. 1). С 2016 г. имела место тенденция к росту заболеваемости с 5,0 до 7,3 на 100 тыс. населения. В 2019 г. уровень заболеваемости ЭВИ достиг 8,5, а к 2020 г. снизился до 0,27 на 100 тыс. населения, что, по-видимому, было связано с введёнными антиковидными ограничениями. Максимальное количество случаев ЭВИ зарегистрировано в 2013, 2017 и в 2019 гг., что обусловлено циркуляцией новых для территории области вариантов энтеровируса.

Среди заболевших удельный вес детей колебался от 21% в 2009 г. до 94% в 2013 г.

Энтеровирусные менингиты составляли от 3,7% от общего количества случаев ЭВИ в 2014 г. до 35,7% в 2010 г. В клиническом аспекте во все годы наблюдения, кроме 2013 г., преобладали «малые» формы ЭВИ по типу герпангины, ящуроподобного синдрома, ОРВИ.

Заболеваемость ЭВИ в Ростовской области регистрировалась за анализируемый период на 33 территориях: 12 городах и 21 районе.

При анализе внутригодовой динамики ЭВИ за многолетний период установлена чётко выраженная летне-осенняя сезонность с началом подъёма в июне-июле, пиком в августе и спадом в сентябре-октябре, что связано с природно-климатическими условиями на Юге России и периодом массового купания населения в водоёмах.

В пейзаже энтеровирусов, выделенных от больных и носителей ЭВИ в Ростовской области в период 2014–2020 гг., преобладали ЭВ Коксаки А (1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 16) и Коксаки В (2,5) — более 48%, а также энтеровирусы ЕСНО (6, 9, 30) — в пределах 46%. Роль ЭВ 71 типа в патологии ЭВИ в указанный период была незначительной (около 6%).

Обсуждение

Представленные особенности клинического течения ЭВИ у детей в период вспышки данного заболевания в Ростовской области имели явное сходство с клиническим течением ЭВИ, вызванным энтеровирусом 71 типа: своеобразная цикличность, характеризующаяся первоначальным появлением ящуроподобного синдрома «руки-ноги-рот» с последующим развитием у части пациентов патологии ЦНС: менингита, энцефалита и ромбоэнцефалита [25, 26]. У всех детей, заболевших в период

эпидемического подъема ЭВИ, диагностирована, согласно классификации В.Ф. Учайкина (2002 г.), комбинированная форма ЭВИ-71, в том числе без поражения ЦНС — у 87 детей (62,6%), с поражением ЦНС — у 52 человек (37,4%). Патология ЦНС была обусловлена менингитом у 42 (32,0%) и менингоэнцефалитом — у 10 больных (7,2%) [4, 22].

По данным филогенетического анализа, выделенные в 2013 г. в Ростовской области ЭВ человека вида А 71 типа имели высокий уровень соответствия генетических свойств со штаммами ЭВ, выделенными в 2008–2011 гг. на территории Китая. Этому могли способствовать активизация миграционных потоков из стран Азиатско-Тихоокеанского региона в Россию и наоборот [9]. Так, по данным Росстата, в 2012 г. в сравнении с 2011 г. туристический поток из Китая в Россию возрос на 47%, а всего за 5 лет с 2011 по 2015 гг. турпоток из Китая в нашу страну возрос с 233 тыс. до 1,3 млн человек, то есть в 5,6 раза.

Осложнение эпидситуации по ЭВИ в южных субъектах Российской Федерации в 2013 году связано с циркуляцией высокопатогенного ЭВ 71 типа, который до 2013 г. не встречался на юге России, что определило его высокое эпидемиологическое значение и послужило фактором его широкого распространения. Это свидетельствует о значимости в развитии эпидпроцесса ЭВИ инфекционно-иммунологических взаимоотношений между возбудителем и состоянием иммунологической невосприимчивости к нему у населения, особенно детского возраста. По нашему мнению, этот факт согласуется с теорией саморегуляции паразитарных систем, разработанной академиком АМН СССР В.Д. Беляковым [27–29]. В основе этой теории лежит понятие о неоднородности популяции возбудителя по вирулентности и антигенности, а также гетерогенность населения по иммунитету. В ходе эпидемического процесса меняются степень и характер неоднородности популяции возбудителя, что происходит в соответствии с изменением коллективного иммунитета населения.

Выводы

На протяжении 2006–2020 гг. течение эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Ростовской области характеризовалось спорадической заболеваемостью

с некоторыми колебаниями показателей заболеваемости по годам от 0,02 до 14,6 на 100 тыс. населения. При анализе внутригодового распределения случаев ЭВИ за многолетний период установлена четко выраженная летне-осенняя сезонность, что связано с природно-климатическими условиями на юге России и периодом массового купания населения в водоемах.

Зарегистрированный подъём заболеваемости ЭВИ в 2013 г. с формированием локальных очагов в организованных детских коллективах с количеством заболевших 622 человека и одним летальным исходом был обусловлен появлением и распространением нового, ранее не регистрировавшегося в Ростовской области энтеровируса человека 71 типа, одного из наиболее патогенных генотипов энтеровирусов.

По данным молекулярно-генетических исследований и филогенетического анализа, ЭВ 71 типа субгенотипа С4, вызвавший вспышку ЭВИ в Ростовской области, был близкородственным штамму, изученному в Китае в 2008–2011 гг. и завезенному в Российскую Федерацию в результате миграционных процессов. За период с 2006 по 2020 гг. по результатам секвенирования проб биологического материала от больных и вирусоносителей в Ростовской области выявлялись энтеровирусы 22-х типов: Коксаки А1,2,4,5,6,9,10,16; Коксаки В1,2,3,4,5; ЕСНО 5,6,7,9,11,12,17,30; энтеровирус А 71 типа субгенотипа С4.

Клиническое течение ЭВИ в период вспышки заболевания в 2013 г. у подавляющего большинства детей (94,9%) характеризовалось острым началом, развитием интоксикационного синдрома, своеобразной цикличностью с первоначальным появлением ящуроподобного синдрома с последующим развитием у части пациентов (37,4%) патологии ЦНС (менингит — 32,0%, менингоэнцефалит — 7,2%). Все дети, подлежащие обследованию, имели отягощённый преморбидный фон и относились к группам риска.

Оптимизация системы эпидемиологического надзора за ЭВИ в Ростовской области привела к снижению уровня заболеваемости ЭВИ с 14,5 в 2013 г. до 0,27 на 100 тыс. населения в 2020 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Руководство по инфекционным болезням у детей. Под ред. С. Д. Носова. М.: Медицина; 1980. Nosov S.D., ed. *Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam u detej*. Moscow: Medicina; 1980. (In Russ.)
2. Лукашев А.Н. Роль рекомбинации в эволюции энтеровирусов. *Вопросы вирусологии*. 2005;50(3):46–51. Lukashev A.N. The role of recombination in the evolution of enteroviruses. *Problems of Virology*. 2005;50(3):46–51. (In Russ.) eLIBRARY ID: 9150593
3. Лукашев А.Н., Королева Г.А., Лашкевич В.А., Михайлов М.И. Энтеровирус 71 типа: эпидемиология и диагностика. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2009;(3):110–116. Lukashev A.N., Koroleva G.A., Lashkevich V.A., Mikhailov M.I. Enterovirus 71: epidemiology and diagnostics. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology (JMEI)*. 2009;(3):110–116. (In Russ.)
4. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Смоленский В.Ю., Демина Ю.В. и др. Энтеровирусная инфекция в южных субъектах Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, клиника, профилактика). Под редакцией Г.Г. Онищенко. Ростов-на-Дону; 2016. Onishchenko G.G., Popova A.YU., Ezhlova E.B., Smolenskij V.YU., Demina YU.V. et al.; Onishchenko G.G., ed. *Enterovirusnaya infekciya v yuzhnyh sub'ektah Rossijskoj Federacii (epidemiologiya, diagnostika, klinika, profilaktika)*. Rostov-on-Don; 2016. (In Russ.)
5. Алимов А.В., Фельдблюм И.В., Акимкин В.Г., Захарова Ю.А., Сергеев А.Г., Питерский М.В. Эпидемиологический надзор и контроль энтеровирусной (неполио) инфекции: актуальные проблемы и пути решения. Екатеринбург: Юника; 2021. Alimov A.V., Feldblyum I.V., Akimkin V.G., Zakharova Yu.A., Sergeev A.G., Piterksy M.V. *Epidemiological surveillance and*

- control of enterovirus (non-polio) infection: current problems and solutions. Yekaterinburg: Unika; 2021. (In Russ.)
6. Brotons P, Jordan I, Bassat Q, Henares D, Fernandez de Sevilla M, et al. The Positive Rhinovirus/Enterovirus Detection and SARS-CoV-2 Persistence beyond the Acute Infection Phase: An Intra-Household Surveillance Study. *Viruses*. 2021;13(8):1598. doi: 10.3390/v13081598
 7. Wang K, Ye F, Chen Y, Xu J, Zhao Y, et al. Association Between Enterovirus Infection and Type 1 Diabetes Risk: A Meta-Analysis of 38 Case-Control Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706964. DOI: 10.3389/fendo.2021.706964
 8. Walker PJ, Siddell SG, Lefkowitz EJ, Mushegian AR, Dempsey DM, et al. Changes to virus taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2019). *Arch Virol*. 2019;164(9):2417-2429. DOI: 10.1007/s00705-019-04306-w
 9. Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Сапега Е.Ю. Энтеровирусная инфекция: обзор ситуации в мире на современном этапе в условиях активизации миграционных процессов. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2018;(4):55-60.
 - Butakova L.V., Trotsenko O.E., Sapega E.Yu. Enterovirus infection: overview of the current global situation in the context of intensified migration flows. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2018;(4):55-60. (In Russ.)
 10. Rankin DA, Speaker A, Perez A, Haddadin Z, Probst V, et al. Circulation rhinovirus/ Enterovirus respiratory infections in children during 2020-2021 in the United States. *Open forum infectious diseases*. Oxford University Press, 2021;8(Suppl 1):S93. DOI: 10.1093/ofid/ofab466.154
 11. Голицына Л.Н., Нгуен Т.Т.Т., Романенкова Н.И., Лыонг М.Т., Ву Л.Т. и др. Энтеровирусная инфекция в Социалистической Республике Вьетнам. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(3-4):467-475. Golitsyna L.N., Nguyen T.T.T., Romanenkova N.I., Luong M.T., Vo L.T., Kanaeva O.I. et al. Enterovirus infection in the Socialist Republic of Vietnam. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(3-4):467-475. (In Russ.) DOI: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-467-475
 12. Жукова Л.И., Рафеенко Г.К., Ларин Ф.И., Щербина Л.И., Шуть И.Н. и др. Энтеровирусные неполиомиелитные инфекции в Краснодарском крае. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014;(4):13-17. Zhukova L.I., Rafeenko G.K., Larin F.I., Scherbina L.I., Shut I.N. et al. Enterovirus non-polio myelitis infections in Krasnodar region. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology (JMEI)* 2014;(4):13-17. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23929480
 13. Лукашев А.Н., Голицына Л.Н., Вакуленко Ю.А., Ахмадишина Л.В., Романенкова Н.И. и др. Современные возможности и направления развития молекулярно-эпидемиологического мониторинга в надзоре за энтеровирусными инфекциями. Опыт Российской Федерации. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(4):452-464. Lukashev A.N., Golitsyna L.N., Vakulenko Y.A., Akhmadishina L.V., Romanenkova N.I. et al. Current possibilities and potential development of molecular enterovirus surveillance. Experience of Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(4):452-464. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2018-4-452-464
 14. Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Голицына Л.Н., Розаева Н.Р., Канаева О.И., и др. Неполиомиелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 г. *Журнал инфектологии*. 2017;9(3):98-108. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Golitsyna L.N., Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., et al. Nonpolio enteroviruses which caused the rise of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016. *Journal Infectology*. 2017;9(3):98-108. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-98-108>
 15. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Горяев Д. В., Дмитриева Г. М. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ энтеровирусов, циркулирующих на территории Дальневосточного и Сибирского федеральных округов Российской Федерации, в том числе участвующих в возникновении очагов групповой заболеваемости. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2018;(35):5-14. Sapega E.Yu., Butakova L.V., Trotsenko O.E., Goryaev D.V., Dmitrieva G.M. Molecular-epidemiologic analysis of enteroviruses circulating on the territory of the Far Eastern and Siberian federal districts of the Russian Federation including those that caused outbreaks of the disease. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2018;(35):5-14. (In Russ.) eLIBRARY ID: 36610120
 16. Сапега Е.Ю., Янович В.А., Троценко О.Е., Онищенко Г.Г., Корита Т.В., и др. Эпидемиологические особенности энтеровирусной инфекции в условиях паводка на территории Еврейской автономной области. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014;(1):71-74. Sapega E.Yu., Yanovich V.A., Trotsenko O.E., Onishchenko G.G., Korita T.V., et al. Epidemiological Features of Enterovirus Infection during Flood on the Territory of Jewish Autonomous Region. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2014;(1):71-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2014-1-71-74>
 17. Троценко О.И., Курганова О.П., Зайцева Т.А., Ежлова Е. Б., Янович В. А. и др. Использование научного потенциала в международном сотрудничестве России и Китая по вопросам противодействия эпидемиологическому распространению энтеровирусной инфекции. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2015;28(28):6-12. Trotsenko O.E., Kurganova O.P., Zaitseva T.A., Ezhalova E.B., Yanovich V.A., et al. Utilization of scientific potential for international cooperation between Russia and China for prevention of epidemic spread of enterovirus infections. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2015;28(28):6-12. (In Russ.) eLIBRARY ID: 24312352
 18. Голицына Л.Н., Зверев В.В., Епифанова Н.В., Санина Т.А., Кашников А.Ю. и др. Неполиомиелитные энтеровирусы в Российской Федерации в 2016 году. *Инфекционные болезни. Заболеваемость, этиология, структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции*. 2017;(4):25-30. Golitsyna L.N., Zverev V.V., Epifanova N.V., Sanina T.A., Kashnikov A.YU. i dr. Nepoliomielitnye enterovirusy v Rossijskoj Federacii v 2016 godu. *Infekcionnye bolezni. Zabolevaemost', etiologiya, struktura i voprosy profilaktiki enterovirusnoj (nepolio) infekcii*. 2017;(4):25-30. (In Russ.)
 19. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Котова В.О., Амига Е.Н., Троценко О.Е. Молекулярно-биологические особенности циркуляции энтеровирусов в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации в 2014-2015 годах. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2016;(30):38-44. Sapega E.Yu., Butakova L.V., Kotova V.O., Amyaga E.N.,

- Trotsenko O.E. Molecular Genetic peculiarities of enterovirus circulation in the Far Eastern federal district of the Russian Federation in 2014-2015. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2016;(30):38-44. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 26468242
20. Романенкова, Н. И., Розаева, Н. Р., Бичурина, М. А., Канаева, О. И., Галимов, Р. Р. и др. Особенности эпидемиологического процесса и этиологии энтеровирусной инфекции на отдельных территориях России. *Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы»*; 2021; Нижний Новгород:188-192.
Romanenkova, N. I., Rozaeva, N. R., Bichurina, M. A., Kanaeva, O. I., Galimov, R. R. I dr. Osobennosti epidemicheskogo processa i etiologii enterovirusnoj infekcii na otdel'nyh territoriyah Rossii. *Vserossijskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Epidemiologicheskij nadzor za aktual'nymi infekcijami: novye ugrozy i vyzovy»*; 2021; Nizhnij Novgorod:188-192. (In Russ.)
DOI: 10.21145/978-5-6046124-2-2_2021
21. Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol*. 1975;94(3):441-8.
doi: 10.1016/0022-2836(75)90213-2
22. Ковалев Е.В., Яговкин Э.А., Онищенко Г.Г., Симованьян Э.Н., Ненадская С.А. и др. Эпидемиологические и клинические особенности энтеровирусной (неполио) инфекции 71 типа у детей в Ростове-на-Дону. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;4(27): 44-51.
Kovalev E.V., Yagovkin E.A., Onischenko G.G., Simovanyan E.N., Nenadskaya S.A. et al. Epidemiological and clinical features of enterovirus (necpolio) infection of 71st type in children in the city of Rostov-on-Don *Infectious diseases: News, Opinions, Training*. 2018;4(27): 44-51. (In Russ.)
DOI: 10.24411/2305-3496-2018-14007
23. Колпаков Д.С., Кучеренко Н.Б., Яговкин Э.А., Шемшюра А.Б., Саухат С.Р. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов энтеровирусов человека, выделенных от людей в период подъема заболеваемости населения Ростовской области энтеровирусной (неполио) инфекцией в 2013г. *VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика 2014»*; 18-20 марта 2014; Москва. (1):425-426.
Kolpakov D.S., Kucherenko N.B., Yagovkin E.A., Shemshura A.B., Sauhat S.R. i dr. Molekulyarno-geneticheskaya harakteristika shtammov enterovirusov cheloveka, vydelennyh ot lyudej v period pod»ema zabolevaemosti naseleniya Rostovskoj oblasti enterovirusnoj (necpolio) infekciej v 2013g. *VIII Vserossijskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Molekulyarnaya diagnostika 2014»*; 18-20 marta 2014; Moskva. (1):425-426. (In Russ.)
24. Лукашев А.Н., Ахмадишина Л.В., Байкова О.Ю., Говорухина М.В., Ненадская С.А. и др. Молекулярная эпидемиология энтеровирусов 71-го типа — возбудителя вспышки в Ростове-на-Дону в 2013г. *VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика 2014»*; 18-20 марта 2014; Москва. (1):390-391.
Lukashev A.N., Ahmadishina L.V., Bajkova O.YU., Govoruhina M.V., Nenadskaya S.A. i dr. Molekulyarnaya epidemiologiya enterovirusov 71-go tipa — vzbuditelya vspyshki v Rostove-na-Donu v 2013g. *VIII Vserossijskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Molekulyarnaya diagnostika 2014»*; 18-20 marta 2014; Moskva. (1):390-391. (In Russ.)
25. Скрипченко Н. В., Иванова В. В. Энтеровирусная инфекция у детей (эпидемиология, этиология, диагностика, клиника, терапия, профилактика). СПб.: НИИДИ; 2009. *Skipchenko N.V., Ivanova V.V. Enterovirusnaya infekciya u detej (epidemiologiya, etiologiya, diagnostika, klinika, terapiya, profilaktika)*. St. Petersburg: NIIDI; 2009. (In Russ.)
26. Королева Г.А., Лукашев А.Н., Худякова Л.В., Мустафина А.Н., Лашкевич В.А. Энцефаломиелит, вызываемый энтеровирусом типа 71 у детей. *Вопросы вирусологии*. 2010;55(6), 4-10.
Koroleva G.A., Lukashev A.N., Khudyakova L.V., Mustafina A.N., Lashkevich V.A. Encephalomyelitis caused by enterovirus type 71 in children. *Problems of Virology*. 2010;55(6), 4-10. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 15528383
27. Белов А.Б. Академик В.Д. БЕЛЯКОВ - основоположник отечественной теории эпидемиологической науки XXI века. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016;15(6):9-15.
Belov A.B. The Academician V. D. Belyakov - the Founder of the Domestic Theory of Epidemiological Science of the XXI Century. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(6):9-15. (In Russ.)
28. Беляков В. Д. Общие закономерности функционирования паразитарных систем (механизмы саморегуляции) *Паразитология*. 1986;20(4):249-255.
Belyakov V. D. Obshchie zakonomernosti funkcionirovaniya parazitarnyh sistem (mekhanizmy samoregulyacii) *Parazitologiya*. 1986;20(4):249-255. (In Russ.)
29. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. Саморегуляция паразитарных систем: молекулярно-генетические механизмы. Медицина: Ленинградское отделение; 1987.
Belyakov V.D., Golubev D.B., Kaminskij G.D., Tec V.V. *Samoregulyaciya parazitarnyh sistem: molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy*. Medicina: Leningradskoe otdelenie; 1987. (In Russ.)

Информация об авторах

Ковалев Евгений Владимирович, руководитель Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия; master@61.rospotrebnadzor.ru <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>.

Твердохлебова Татьяна Ивановна, д.м.н., директор, Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; rostovniimp@rniimp.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4280-6702>.

Information about the authors

Evgeny V. Kovalev, Head of Rosпотrebnadzor Department for the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia; master@61.rospotrebnadzor.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>.

Tatyana I. Tverdokhlebova, Dr. Sci. (Med.), Director of the Rostov research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia, rostovniimp@rniimp.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4280-6702>.

Emma N. Simovanyan, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Rostov-on-Don State Medical University, Ministry of Health of Russia,

Симованьян Эмма Никитична, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; detinfrostov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3207-4499>.

Rostov-on-Don, Russia, E-mail: detinfrostov@gmail.com
[https:// orcid.org/0000-0002-3207-4499](https://orcid.org/0000-0002-3207-4499).

Вклад авторов:

Е.В. Ковалёв — получение и анализ данных, обзор публикаций по теме, написание рукописи;

Т.И. Твердохлебова — разработка дизайна исследования, анализ данных молекулярно-эпидемиологического мониторинга;

Э.Н. Симованьян — получение и анализ клинических данных.

Authors' contribution:

E.V. Kovalev — data acquisition and analysis, review of publications on the topic, writing the manuscript;

T.I. Tverdokhlebova — study design development, analysis of molecular epidemiological monitoring data;

E.N. Simovanyan — acquisition and analysis of clinical data

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 12.01.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 22.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 07.03.2023

Оригинальная статья

УДК: 616.98:578.833.28(470.45)

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-93-100>

Оптимизация научно-практических аспектов мониторинга за возбудителем лихорадки Западного Нила (на примере Волгоградской области)

Д.Н. Никитин, С.К. Удовиченко, Е.В. Путинцева, Н.В. Бородай, А.В. Топорков

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт, Волгоград, Россия

Автор, ответственный за переписку: Дмитрий Николаевич Никитин, ndmit7@yandex.ru

Аннотация. Цель: оценка качества и эффективности мониторинга за возбудителем лихорадки Западного Нила в Волгоградской области и разработка комплекса мер по его оптимизации. **Материалы и методы:** данные о выявлении случаев заболевания лихорадкой Западного Нила, результаты серологического и зооэнтомологического мониторинга в 2009–2021 гг. Применён комплексный методологический подход, включающий статистические и эпидемиологические методы. **Результаты:** на основе анализа ключевых аспектов мониторинга за возбудителем лихорадки Западного Нила в Волгоградской области показано, что одной из приоритетных проблем является недостаточное и несвоевременное выявление случаев заболевания среди населения. Среди актуальных проблем серологического мониторинга обозначены отсутствие чётко установленной периодичности серологического обследования населения административных территорий области и прекращение обследования одной из индикаторных групп населения, регламентированной действующими нормативно-методическими документами. Оценка параметров мониторинговых исследований внешней среды свидетельствует о недостаточном территориальном охвате и снижении объёма исследований, в первую очередь в отношении основных носителей вируса Западного Нила, что определяет общую низкую выявляемость маркеров вируса Западного Нила. **Заключение:** предложены рекомендации по оптимизации мониторинга, которые позволят повысить эффективность эпидемиологического надзора за лихорадкой Западного Нила и разработать научно-обоснованный прогноз развития эпидемиологической ситуации.

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, мониторинг заболеваемости, изучение иммунной прослойки, серологический мониторинг, зооэнтомологический мониторинг.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Никитин Д.Н., Удовиченко С.К., Путинцева Е.В., Бородай Н.В., Топорков А.В. Оптимизация научно-практических аспектов мониторинга за возбудителем лихорадки Западного Нила (на примере Волгоградской области). *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):93-100. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-93-100

Optimization of scientifco-practical aspects of West Nile fever causative agent's monitoring (by the example of the Volgograd region)

D.N. Nikitin, S.K. Udovichenko, E.V. Putintseva, N.V. Borodai, A.V. Toporkov

Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russian Federation

Corresponding author: Dmitry N. Nikitin, ndmit7@yandex.ru

Abstract. Objective: to assess the quality and effectiveness of West Nile fever (WNF) causative agent's monitoring in the Volgograd region and to develop a set of measures to its optimization. **Materials and methods:** data on the detection of WNV cases, results of serological and zoentomological monitoring in 2009–2021. A comprehensive methodological approach was applied, including statistical and epidemiological methods. **Results:** based on the assessment of WNF causative agent's monitoring key aspects in the Volgograd region, it was shown that one of the priority problems is the insufficient and untimely detection of cases among the population. Among the urgent problems of serological monitoring are the lack of a clearly established frequency of serological examination in the population of the region's administrative territories and the termination of one of the indicator population groups examination, regulated by the current regulatory and methodological documents. An assessment of the parameters of monitoring studies of the external environment indicates an insufficient territorial coverage and a decrease in the volume of studies, primarily in relation to the main carriers of the West Nile virus, which determines the overall low detection rate of West Nile virus markers. **Conclusion:** recommendations are proposed for optimizing monitoring, which will enhance the efficiency of WNF epidemiological surveillance and develop a scientifically based forecast of the development of the epidemiological situation.

Keywords: West Nile fever, incidence monitoring, study of immunization level, serological monitoring, zoentomological monitoring.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Nikitin D.N., Udovichenko S.K., Putintseva E.V., Borodai N.V., Toporkov A.V. Optimization of scientific-practical aspects of West Nile fever causative agent's monitoring (by the example of the Volgograd region). *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-X-X

Введение

Широкое территориальное распространение лихорадки Западного Нила (ЛЗН) в Российской Федерации и продолжающаяся экспансия возбудителя, возникновение крупных эпидемических вспышек с регистрацией тяжелых (нейроинвазивных) форм заболевания определили значимость данной нозологии для национального эпидемиологического надзора [1, 2]. Основными компонентами эпидемиологического надзора за ЛЗН, исходя из известной структуры эпизоотического и эпидемического процесса, являются мониторинг заболеваемости, изучение иммунной прослойки среди выборочных групп здорового населения и зооэпидемиологический мониторинг¹.

Обобщение результатов многолетнего мониторинга за возбудителем ЛЗН открывает перспективы дальнейшего совершенствования стратегии и тактики его проведения и повышения эффективности комплекса санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий. Данные исследования целесообразно проводить на примере субъекта Российской Федерации с установленной длительной циркуляцией возбудителя ЛЗН, которым является Волгоградская область [3,4]. С момента регистрации первой эпидемической вспышки в 1999 г. по настоящее время в этом субъекте зарегистрировано 1324 случая ЛЗН, что составило около 43% от всех случаев заболевания в Российской Федерации.

Цель исследования — оценка качества и эффективности мониторинга за возбудителем ЛЗН в Волгоградской области и разработка комплекса мер по его оптимизации.

Материалы и методы

Материалами исследования послужили информация о случаях выявления больных ЛЗН, представленная Управлением Роспотребнадзора по Волгоградской области в Референс-центр по мониторингу за возбудителем ЛЗН на базе ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (далее – Референс-центр) в 1999–2021 гг., данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области» о результатах исследований на наличие маркеров ВЗН клинического (от лихорадящих больных и выборочных групп среди здорового населения) и зооэпидемиологического материала на территории Волгоградской области в 2009–2021 гг., результаты собственных исследований Референс-центра.

В работе использован комплексный методологический подход, включающий статистические и эпидемиологические методы. Обработка данных осуществлялась с использованием средств табличного процессора Microsoft Excel 2016 (корпорация Майкрософт, США).

1 Раздел XXIII. Профилактика лихорадки Западного Нила СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»

Результаты

Мониторинг заболеваемости. В соответствии с нормативно-закрепленным принципом организации эпидемиологического надзора за ЛЗН выявление случаев осуществляется активно путем обследования в эпидемический сезон больных с лихорадкой, клиническими проявлениями поражения центральной нервной системы (менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты), а также другими сходными с заболеванием симптомами². В связи с вышеизложенным одним из основных критериев качества выявления больных ЛЗН является объём обследования лиц, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении с симптомами, не исключающими данное заболевание.

Проведённый нами анализ за период 2009–2021 гг. показал, что с 2013 г. на территории Волгоградской области отмечается устойчивая тенденция к сокращению количества обследуемых на ЛЗН лихорадящих больных ($Y = -16.176x + 348.07$). С этого же периода наблюдается существенное снижение числа диагностированных случаев ЛЗН в субъекте, причем в отдельные годы (2015, 2017, 2020 гг.) заболеваемость официально не регистрировалась. Следует подчеркнуть, что в 2015 и 2017 гг. количество обследуемых лихорадящих больных сократилось в 2,5 и 4,7 раза по сравнению со среднемноголетним значением, а в 2020 г. активное выявление случаев ЛЗН не проводилось (рис. 1). В эпидемический сезон 2021 г. на наличие маркеров возбудителя обследовано рекордно низкое за весь период наблюдения количество больных (44 человека).

Взаимосвязь между числом обследованных больных и количеством случаев заболевания нами подтверждена путём корреляционного анализа этих показателей, продемонстрировавшего высокую силу статистической связи (коэффициент корреляции за период 2009–2021 гг. составил 0,93; $p < 0,001$). Таким образом, наблюдаемое снижение заболеваемости в Волгоградской области в последние годы не отражает реальной эпидемиологической ситуации в субъекте и, по всей видимости, связано с существенным снижением настороженности медицинского персонала в отношении этой инфекции, в том числе на фоне доминирования в последние годы проблематики COVID-19 в здравоохранении.

Подтверждением этого предложения может служить высокий процент расхождений предварительного и окончательного диагнозов, выставленных больным ЛЗН, а также несвоевременность этиологической расшифровки случаев заболевания.

Так, за период 2009–2021 гг. больным ЛЗН поставлено более 30 различных предварительных диагнозов, среди них наиболее распространёнными являлись «острая вирусная инфекция неустановленной этиологии» (33,4%),

2 Раздел XXIII. Профилактика лихорадки Западного Нила СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»

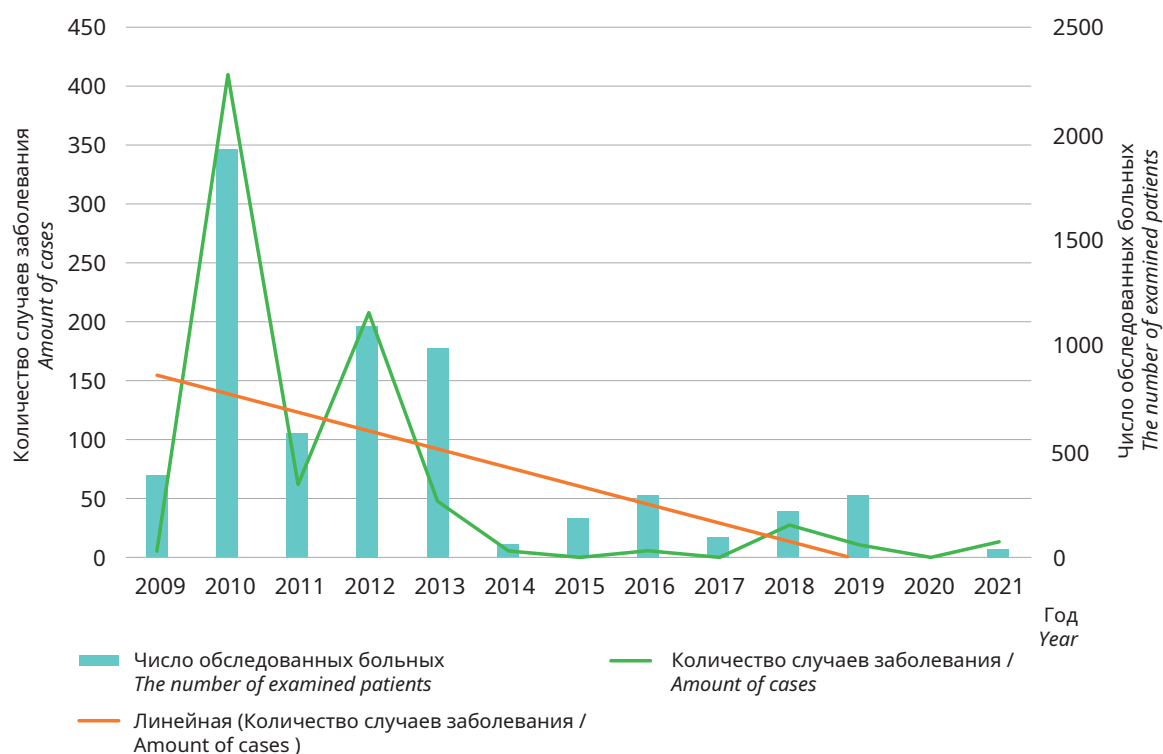


Рисунок 1. Динамика количества обследуемых на ЛЗН лихорадящих больных и зарегистрированных случаев заболевания в Волгоградской области в 2009–2021 гг.
Figure 1. Dynamics of the febrile patients' number examined for WNF and registered cases of the disease in the Volgograd region during 2009–2021

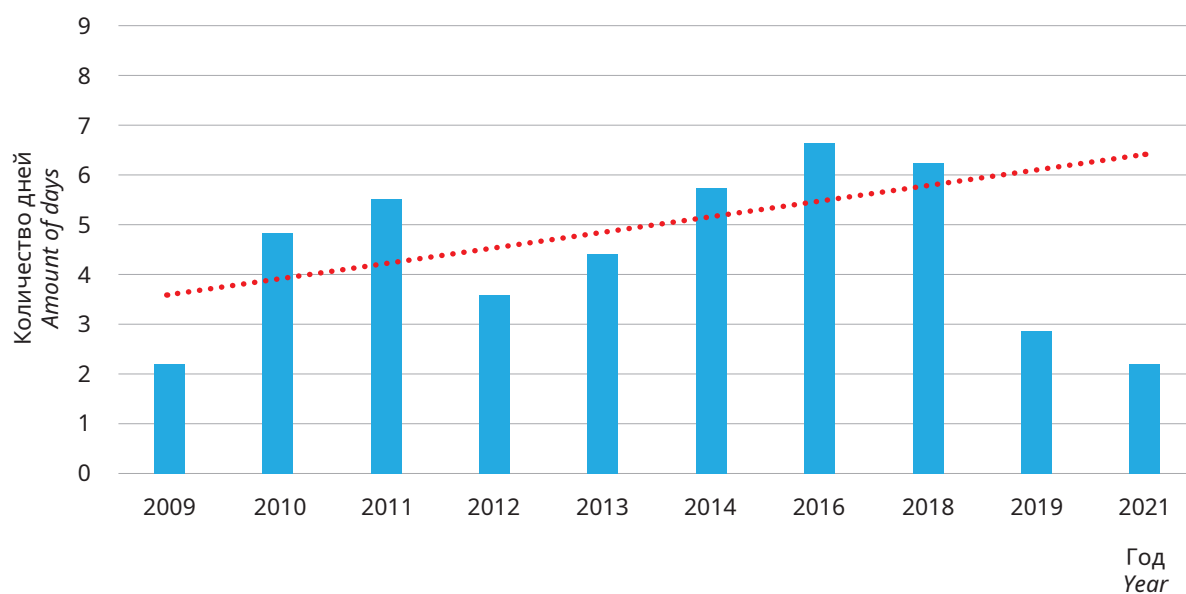


Рисунок 2. Количество дней от обращения больных ЛЗН за медицинской помощью до лабораторного подтверждения диагноза в 2009–2021 гг. (из диаграммы исключены годы, в которые заболеваемость не регистрировалась)
Figure 2. The number of days from the appeal of WNF patients for medical care to laboratory confirmation of the diagnosis in 2009–2021 (years in which the incidence was not registered are excluded from the diagram)

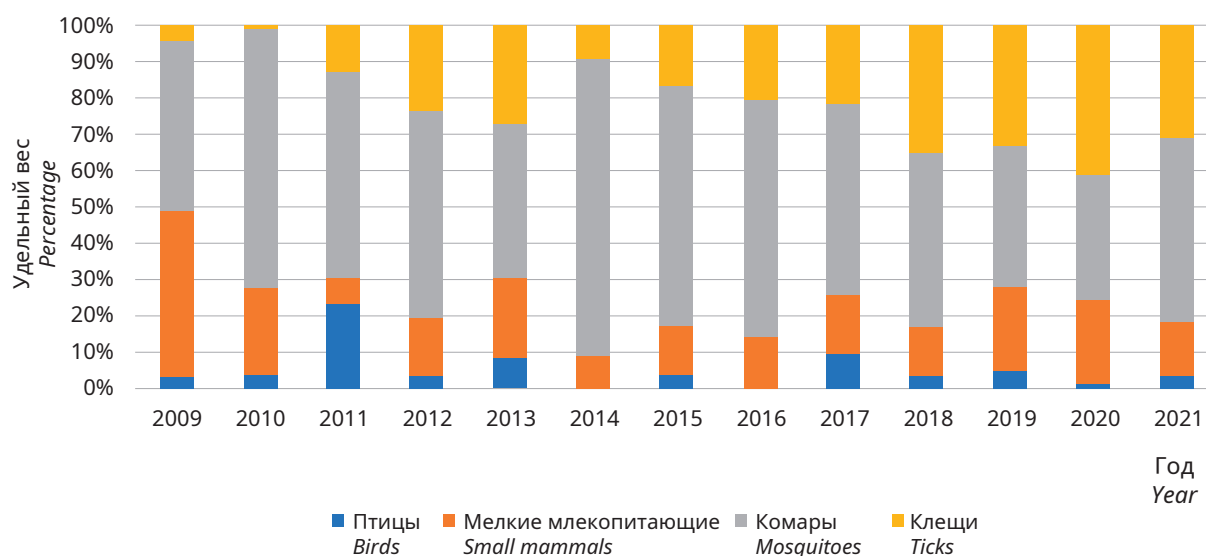


Рисунок 3. Структура исследований объектов внешней среды на наличие маркеров ВЗН, выполненных на базе ФБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области»

Figure 3. The structure of environmental objects' studies for the presence of WNV markers, performed on the basis of the FBHI "Center for Hygiene and Epidemiology in the Volgograd Region"

«острая респираторная вирусная инфекция» (22,2%) и «лихорадка неясной этиологии» (18,7%). Предварительный диагноз «ЛЗН» выставлен лишь 6,6 % больным. Необходимо обратить внимание на тот факт, что, по данным эпидемиологических исследований, 75,1% больных проинформировали медицинского работника об укусах комаров (основных переносчиков ВЗН). Все случаи ЛЗН отмечены в сезон возможной передачи инфекции (июнь–октябрь), за исключением 1 больного (зарегистрирован в ноябре). Таким образом, имеет место недоучёт медицинскими работниками данных эпидемиологического анамнеза пациентов.

Что касается этиологической верификации случаев заболевания, то в среднем диагноз амбулаторным больным установлен на 6,5 дней от момента обращения за медицинской помощью, максимально — на 34-й день. Среди госпитализированных больных лабораторное подтверждение ЛЗН осуществлялось в среднем за 5 дней. Обращает на себя внимание тенденция к увеличению сроков этиологической верификации заболеваний ЛЗН на фоне уменьшения количества регистрируемых случаев в субъекте (рис. 2). Так, в годы эпидемических подъёмов заболеваемости (2010 и 2012 гг.), диагноз выставлен амбулаторным пациентам в среднем за 5 дней, а в стационарных условиях — 4 дня. В последующие годы на фоне спорадической заболеваемости этот показатель постепенно увеличивался (за исключением 2019 г.), достигнув наибольшего значения в 2021 г. (7,6 и 7,8 дней в амбулаторных и стационарных условиях соответственно).

Объективным критерием качества клинической диагностики является и выявляемость лёгких форм заболевания, поскольку под подозрение медицинских работников в первую очередь попадают больные ЛЗН со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания.

Удельный вес лёгких форм заболевания в Волгоградской области за период 2009–2021 гг. составил 21,7 % (95 % ДИ: 18,85–24,55 %; $p < 0,001$) от общего числа случаев, что выше, чем в целом по России (17,3 %; 95 % ДИ: 15,67–18,97 %; $p < 0,001$). Вместе с тем, в Воронежской области, где с 2010 г. зарегистрировано всего 183 случая ЛЗН (в 7,2 раза ниже по сравнению с Волгоградской областью), выявляемость лёгких форм существенно выше и составила 31,7 % (95 % ДИ: 24,95–38,44 %; $p < 0,001$).

Следует также обратить внимание на низкие объёмы диагностических исследований по выявлению больных ЛЗН в районах области. Так, за последние пять лет активный мониторинг заболеваемости проводился только в 19 из 39 административных территорий, при этом на районы области пришлось 10,7 % всех исследований, в то время как г. Волгограде — 77,5 %, г. Волжском — 11,8 %. Указанное обстоятельство определило невысокий удельный вес в структуре заболеваемости жителей сельской местности (14,5 %), несмотря на их проживание в непосредственной близости с природными биотопами и интенсивный контакт с переносчиками инфекции.

Изучение иммунной прослойки среди выборочных групп здорового населения. Оценивая организацию и проведение серологического мониторинга на территории Волгоградской области, отметим соответствие количества проводимых исследований регламентированному в действующих нормативно-методических документах показателю (не менее 100 обследуемых) в отношении двух выборочных групп (доноры и жители отдельных населённых пунктов). Исключение составляет 2020 г., когда исследования по изучению иммунной прослойки к ВЗН не выполнялись. Менее показательной является третья индикаторная группа (животноводы), обследование которой проводилось нерегулярно, а с 2015 г. не

осуществляется. В целом, структура сероэпидемиологических исследований за анализируемый период представлена следующим образом: доноры — 33,5 %, животные — 4,2 %, жители отдельных населенных пунктов — 62,3 %.

Отметим, что не все территории охвачены серологическим обследованием с адекватной периодичностью. Практически ежегодно иммунологический скрининг проводится в двух крупных городах (Волгоград и Волжский), с кратностью 2–5 раз за период 2009–2021 гг. осуществляется в 30 районах (76,9% от всех территорий) без четкой периодичности. Однако в шести районах Волгоградской области (Котовский, Кумылженский, Новониколаевский, Ольховский, Серафимовичский и Чернышковский) серологическое обследование за весь период регистрации эпидемических проявлений ЛЗН проведено всего 2 раза, в 1 (город областного значения Фролово) — не выполнялось, что не позволяет получить объективные данные об интенсивности контакта населения с возбудителем на этих территориях.

Полученные результаты исследований свидетельствуют о наличии иммунной прослойки к ВЗН у жителей 38 из 39 административных территорий области, в то время как случаи заболевания зарегистрированы только в 32. В отдельных районах, сообщавших о спорадических случаях заболевания, отмечен высокий уровень серопреvalентности, что подтверждает недостаточно эффективный мониторинг заболеваемости и пропуск случаев ЛЗН. Так, например, в Алексеевском и Быковском районах области за период 1999–2021 гг. лабораторно подтверждено по 1 случаю ЛЗН, величина иммунной прослойки среди населения на данных территориях составила 11,5 и 18,2 % соответственно.

При оценке качества серологического мониторинга обращает внимание низкий процент положительных находок, установленный в 2021 г. (3,5 %), что представляется маловероятным на территориях с высоким эпидемиологическим риском, к которым относится Волгоградская область. В 2021 г. по результатам изучения иммунной прослойки к ВЗН, проведенной специалистами Референс-центра, специфические антитела выявлены у 23 % здоровых жителей области. На наш взгляд, возможной причиной полученных результатов может быть несоблюдение регламентированных сроков сбора и доставки клинического материала для исследования.

Зооэпидемиологический мониторинг. Среди проблемных вопросов зооэпидемиологического мониторинга ключевыми являются вопросы, связанные с объемами и качеством проведения мониторинга за основными переносчиками ВЗН (комарами). По результатам оценки структуры мониторинговых исследований объектов внешней среды на наличие маркеров ВЗН в многолетнем аспекте установлен высокий удельный вес основных переносчиков, составивший в среднем 58,1 % (рис. 3). Однако с 2015 г. отмечена тенденция снижения абсолютного количества проводимых исследований комаров-переносчиков ВЗН. Данное наблюдение требует дальнейшего изучения в связи с полной укомплектованностью ФБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области» специалистами-энтомологами и технической оснащенностью автоматическими орудиями лова переносчиков, позволяющими

добывать существенно более высокие по сравнению с методом «на себе» объёмы энтомологического материала. Доля положительных проб при исследовании комаров в 2009–2021 гг. составила 0,6 % (последние пробы выявлены в 2019 г.). Ряд районов области (Алексеевский, Нехаевский, Еланский, Киквидзенский и Суровикинский) не охвачен энтомологическим мониторингом, что обусловлено отсутствием кадрового обеспечения энтомологами и требует включения данных территорий в планы полевых выездов специалистов ФБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области».

Удельный вес исследований второстепенных переносчиков (клещей), напротив, характеризуется тенденцией к увеличению. Вместе с тем положительные находки получены только в 2012 и 2013 гг., общая выявляемость маркеров ВЗН составила 0,2 %.

Мониторинг заболеваемости и инфицированности ВЗН крупных млекопитающих как «индикаторов» возможного осложнения эпидемиологической обстановки на территории области на постоянной основе не проводится, что связано с отсутствием нормативно закреплённого порядка взаимодействия с ветеринарной службой. Выполненные специалистами Референс-центра выборочные скрининговые исследования в 2018–2021 гг. продемонстрировали наличие вирусоспецифических антител в 28–59 % исследованных сывороток крови сельскохозяйственных животных [5, 6], что свидетельствует об интенсивной циркуляции ВЗН и подтверждает необходимость исследований маркерных видов животных.

Отмечено существенное снижение объёмов исследований основных носителей (птиц), в среднем ежегодно в 2009–2021 гг. исследовалось 34 пробы орнитологического материала. Общая выявляемость маркеров ВЗН составила 0,9 %, положительные находки за анализируемый период получены в 2009, 2010, 2019 гг. Референс-центром за 2015–2021 гг. исследован в 2,7 раза больший по объёму материал (661 проба по сравнению с 248), удельный вес положительных проб составил 5,6 %. Среди мелких млекопитающих маркеры возбудителя не выявляют с 2014 г., а ежегодное число исследований характеризуется существенным сокращением в 2020–2021 гг.

В целом, следует отметить общий низкий удельный вес положительных проб, маркеры ВЗН выявляют не ежегодно, в 2020–2021 гг. циркуляция возбудителя в эпизоотическом цикле, по результатам мониторинговых исследований, не установлена. В качестве возможных причин низкой выявляемости маркеров возбудителя следует отметить недостаточный объём исследуемого полевого материала, а также, по всей видимости, нарушение «холодовой цепи» при транспортировке материала.

Основные направления по оптимизации мониторинга за возбудителем ЛЗН. С учётом обоснованного снижения эффективности отдельных компонентов мониторинга за возбудителем ЛЗН на территории Волгоградской области нами разработаны практические рекомендации по его оптимизации.

С целью повышения качества мониторинга заболеваемости до начала эпидемического сезона органам и учреждениям здравоохранения рекомендовано обеспечить теоретическую и практическую подготовку работников медицинских организаций по вопросам эпидемиологии,

клиники и диагностики ЛЗН в условиях приоритетности противоэпидемических и профилактических мероприятий в отношении COVID-19. Особое внимание следует уделить подготовке медицинских специалистов учреждений, расположенных в районах области. Органам и учреждениям Роспотребнадзора необходимо оценить готовность медицинских организаций к оперативному выявлению и диагностике больных ЛЗН, а в эпидемический сезон — обеспечить контроль за своевременностью и полнотой обследования на ЛЗН больных, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении с симптомами, не исключающими заболевание.

Для оптимизации серологического мониторинга считаем целесообразным ежегодно проводить обследование населения крупных городов, в районах области изучение иммунной прослойки осуществлять с кратностью 1 раз в 5 лет. С учётом недостаточного охвата серологическим обследованием 6 вышеуказанных районов области и 1 города областного значения следует рассматривать данные территории в качестве первоочередных при планировании исследований по изучению иммунной прослойки к ВЗН. Вследствие прекращения обследования одной из индикаторных групп (животноводы), необходимо рассмотреть возможность выбора другой индикаторной группы, в которую могут быть включены жители сельской местности или городов, чья профессиональная деятельность связана с посещением природных биотопов или пребыванием на открытом воздухе в ночное время (в период максимальной активности наиболее эффективно переносчика ВЗН — *Culex pipiens*).

Пересмотр стратегии и тактики проведения зооэнтومологического мониторинга включает увеличение объёмов исследуемых основных переносчиков за счёт активного использования устройств автоматического отлова и формирования сети контрольных точек мониторинга инфицированности переносчиков (в природных и антропоургических очагах, в 1–2 ландшафтных зонах в пределах 3–11 административных районов, характеризующихся наибольшим эпидемиологическим риском). Исходя из опыта работы Референс-центра, нами определены минимальные объёмы ежегодных исследований полевого материала, позволяющие оценить интенсивность циркуляции ВЗН в эпизоотическом цикле: комары — 500 проб, клещи — 100 проб, крупные млекопитающие — 50 экземпляров, мелкие млекопитающие — 100 экземпляров, птицы — 100 экземпляров.

Получение дополнительных объективных данных о циркуляции возбудителя в эпизоотическом цикле может быть обеспечено путём утверждения на уровне субъекта порядка оперативного обмена информацией с учреждениями ветеринарной службы о выявлении заболеваний и результатах мониторинга за возбудителем ЛЗН среди «маркерных» видов животных.

Все вышеизложенные предложения нашли отражение в проекте МУ «Организация профилактических (противоэпидемических) мероприятий по лихорадке Западного Нила» федерального уровня внедрения, а также рекомендаций Референс-центра для включения в Комплексный план мероприятий по санитарной охране территории Волгоградской области (раздел профилактика лихорадке Западного Нила).

Обсуждение

Результаты проведённого анализа свидетельствуют о снижении эффективности мониторинга за возбудителем ЛЗН в Волгоградской области — территории, характеризующейся наиболее интенсивным течением эпидемического процесса в России. Одной из приоритетных проблем мониторинга является недостаточное и несвоевременное выявление медицинскими работниками случаев заболевания среди населения. Причиной, затрудняющей клиническую диагностику ЛЗН, может быть отсутствие специфического симптомокомплекса болезни, протекающей в подавляющем большинстве случаев с гриппоподобными проявлениями. Вместе с тем, зачастую медицинскими специалистами не учитываются данные эпидемиологического анамнеза пациентов, такие как проживание на эндемичной территории, контакт с переносчиками инфекции, совпадение сезона передачи ВЗН и времени возникновения заболевания. Что касается серологического мониторинга, отчетливо обозначена необходимость определения периодичности проведения исследований, подбора другой индикаторной группы населения, подлежащей серологическому обследованию, соблюдения регламентированных сроков сбора и доставки клинического материала. Анализ параметров мониторинга объектов внешней среды свидетельствует о недостаточном объёме исследований на наличие маркеров ВЗН (прежде всего основных носителей), что определяет низкий удельный вес положительных находок и, следовательно, не позволяет оценить интенсивность течения эпизоотического процесса на природно-очаговой территории. Имеет место и недостаточно эффективное планирование выездной работы зооэнтومологической бригады ФБУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области», в результате чего остаются не охвачены мониторингом отдаленные районы области.

Выводы

На основе анализа ключевых аспектов мониторинга за возбудителем ЛЗН в Волгоградской области предложены основные направления по его оптимизации: повышение противоэпидемической готовности органов и учреждений санитарно-эпидемиологического и лечебно-профилактического профиля, установление периодичности проведения серологического мониторинга, увеличение объёмов мониторинговых исследований объектов внешней среды на наличие маркеров возбудителя. Предложенные рекомендации по оптимизации мониторинга позволят повысить эффективность эпидемиологического надзора за ЛЗН и разработать научно-обоснованный прогноз развития эпидемиологической ситуации.

Благодарности. Коллектив авторов выражает искреннюю благодарность руководителям и сотрудникам Управления Роспотребнадзора по Волгоградской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области».

Acknowledgements. The team of authors expresses sincere gratitude to the heads and employees of the Office of Rosпотребнадзор for the Volgograd Region and FBHI «Center for Hygiene and Epidemiology in the Volgograd Region».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лихорадка Западного Нила. Под ред. Топоркова А.В. Волгоград: Волга-Пресс; 2017.
Toporkov A.V., ed. *West Nile Fever*. Volgograd: Volga-Press; 2017. (In Russ.).
2. Климова Е.А., Кареткина Г.Н., Шакарян А.К., Сайфуллин М.А., Карань Л.С., и др. Лихорадка Западного Нила на территории Московской агломерации. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021;10(4):13-21.
Klimova E.A., Karetkina G.N., Shakaryan A.K., Sayfullin M.A., Karan L.S., et al. West Nile fever on the territory of the Moscow agglomeration. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021;10(4):13-21. (In Russ.)
<https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-13-21>
3. Иоанниди Е.А., Муромцева А.А., Божко В.Г., Кувшинова Т.Д., Викторов Д.В., Смелянский В.П. Особенности проявлений лихорадки Западного Нила в Волгоградской области. *Вестник ВолгГМУ*. 2019;(2):67-70.
Ioannidi E.A., Muromtseva A.A., Bozhko V.G., Kuvshinova T.D., Viktorov D.V., Smelyanskiy V.P. Peculiarities of west Nile fever manifestations in the Volgograd Region. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2019;(2):67-70. (In Russ.)
[https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2\(70\)-67-70](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2(70)-67-70)
4. Монастырский М.В., Шестопалов Н.В., Акимкин В.Г., Демина Ю.В. Опыт осуществления эпидемиологического надзора за лихорадкой Западного Нила на территории Волгоградской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015;20(1):49-55.
Monastyrskiy M.V., Shestopalov N.V., Akimkin V.G., Demina Y.V. Experience in the implementation of epidemiological surveillance of West Nile fever in the Volgograd region. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2015;20(1):49-55.
<https://doi.org/10.17816/EID40864>
5. Негоденко А.О., Молчанова Е.В., Прилепская Д.Р., Коновалов П.Ш., Павлюкова О.А., и др. Анализ результатов мониторинга арбовирусных инфекций на территории Волгоградской области в 2019 г. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(1):51-59.
Negodenko A.O., Molchanova E.V., Prilepskaya D.R., Konovalov P.S., Pavlyukova O.A., et al. Analysis of the Results of Monitoring Arbovirus Infections in the Volgograd Region in 2019. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1):51-59. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-51-59>
6. Путинцева Е.В., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., Бородай Н.В., Шпак И.М., и др. Лихорадка Западного Нила: результаты мониторинга за возбудителем в 2021 г. в Российской Федерации, прогноз заболеваемости на 2022 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022;(1):43-53.
Putintseva E.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N., Borodai N.V., Shpak I.M., et al. West Nile Fever: Results of Monitoring over the Causative Agent in the Russian Federation in 2021, the Incidence Forecast for 2022. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022;(1):43-53. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-43-53>

Информация об авторах

Никитин Дмитрий Николаевич, научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; ndmit7@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6940-0350>.

Удовиченко Светлана Константиновна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; vari2@sprint-v.com.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8682-1536>.

Путинцева Елена Викторовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; vari2@sprint-v.com.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9368-6165>.

Бородай Наталья Владимировна, старший научный сотрудник, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; vari2@sprint-v.com.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2076-5276>.

Топорков Андрей Владимирович, д.м.н., доцент, директор, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград, Россия; vari2@sprint-v.com.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3449-4657>.

Information about the authors

Dmitry N. Nikitin, researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia; ndmit7@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6940-0350>.

Svetlana K. Udovichenko, Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia; vari2@sprint-v.com.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8682-1536>.

Elena V. Putintseva, Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia; vari2@sprint-v.com.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9368-6165>.

Natalia V. Borodai, senior researcher, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia; vari2@sprint-v.com.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2076-5276>.

Andrey V. Toporkov, Dr. Sci. (Med.), associate professor, Director, Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russia; vari2@sprint-v.com.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3449-4657>.

Вклад авторов

Д.Н. Никитин, С.К. Удовиченко — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, разработка практических рекомендаций по оптимизации мониторинга за возбудителем ЛЗН, написание текста рукописи, взаимодействие с учреждениями Роспотребнадзора;

Е.В. Путинцева — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, разработка практических рекомендаций по оптимизации мониторинга за возбудителем ЛЗН, руководство работой Референс-центра, взаимодействие с учреждениями Роспотребнадзора;

Н.В. Бородай — сбор полевого материала и проведение зооэнтомологических исследований на базе Референс-центра, внесение предложений к рекомендациям по оптимизации мониторинга за возбудителем ЛЗН;

А.В. Топорков — концепция и дизайн исследования, внесение предложений к рекомендациям по оптимизации мониторинга за возбудителем ЛЗН, организация взаимодействия с учреждениями Роспотребнадзора.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors

D.N. Nikitin, S.K. Udovichenko — concept and design of the study, data collection and processing, development of practical recommendations for optimizing monitoring of WNF causative agent, writing the text of the manuscript, interaction with the institutions of Rospotrebnadzor;

E.V. Putintseva — concept and design of the study, data collection and processing, development of practical recommendations for optimizing monitoring of WNF causative agent, management of the work of the Reference Center, interaction with the institutions of Rospotrebnadzor;

N.V. Borodai — collection of field material and conducting zooentomological studies on the basis of the Reference Center, making proposals for recommendations for optimizing the monitoring of WNF causative agent;

A.V. Toporkov — the concept and design of the study, making proposals for recommendations for optimizing the monitoring of WNF causative agent, organizing interaction with the institutions of Rospotrebnadzor.

Conflict of interest.

Authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 14.06.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 27.09.2022

Принята к публикации / Accepted: 03.10.2022

Обзор
УДК 616-01/09
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-101-111>

Задачи медицины труда в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Ю.Ю. Горблянский, Э.Р. Рамазанова, Е.П. Конторович, О.П. Пономарева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
Автор, ответственный за переписку: Елена Павловна Конторович, kontorovichep@yandex.ru

Аннотация. В статье изложены современные проблемы медицины труда и пути их решения в условиях пандемии COVID-19. Рассмотрены риски заражения COVID-19 у медицинских и немедицинских работников. Описаны современные подходы к установлению причинно-следственной связи COVID-19 с профессией и проведению медицинских экспертиз у пациентов с COVID-19. Представлены основные положения Национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, актуальные в период пандемии COVID-19. Освещены проблемы в здравоохранении, связанные с перестройкой работы медицинских организаций в условиях пандемии COVID-19. Обращено внимание на нарушение психического здоровья у медработников, оказывающих помощь пациентам с COVID-19. С точки зрения медицины труда рассмотрены перспективы разработки и внедрения мероприятий по профилактике COVID-19 и её последствий с учётом комплексной оценки рабочей среды и профессионального здоровья работников.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, профессиональные риски, рабочая среда, профилактика, медицинские работники, медицина труда.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Горблянский Ю.Ю., Рамазанова Э.Р., Конторович Е.П., Пономарева О.П. Задачи медицины труда в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):101-111. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-101-111

Challenges for occupational medicine during the pandemic of a new coronavirus infectious disease (COVID-19)

Y.Y. Gorblyansky, E.R. Ramazanova, E.P. Kontorovich, O.P. Ponamareva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
Corresponding author: Elena P. Kontorovich; kontorovichep@yandex.ru

Abstract. The article describes the current issues in occupational medicine and the ways to resolve them in the context of the spread of a new coronavirus infection COVID-19. The risks of COVID-19 infection in medical and non-medical workers are considered. Modern approaches to establishment of COVID-19 causal relationship with occupation and medical examinations in patients with COVID-19 are presented. The main provisions of the National concept of healthcare-associated infections relevant in the context of COVID-19 pandemic are presented. Problems in public health care related to restructuring of work of medical organizations in conditions of COVID-19 spread are shown. Attention is paid to mental health disorders in medical workers providing medical care to patients with COVID-19. The prospects of development and implementation of measures for prevention of COVID-19, its complications and adverse outcomes taking into account complex assessment of working environment and professional health of workers are considered from the position of occupational medicine.

Keywords: coronavirus infection, occupational risks, working environment, prevention, medical workers, occupational medicine.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Gorblyansky Y.Y., Ramazanova E.R., Kontorovich E.P., Ponamareva O.P. Challenges for occupational medicine during the pandemic of a new coronavirus infectious disease (COVID-19). *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):101-111. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-101-111

Введение

Медицина труда — интегрированная область профилактической и лечебной медицины, целью которой является управление состоянием здоровья человека труда, а предметом — научное обоснование и практическое

внедрение средств и методов его сохранения и укрепления [1]. Согласно паспорту специальности «3.2.4. Медицина труда», содержанием данной специальности является «изучение человека в процессе трудовой деятельности и влияния условий труда на организм человека с целью

сохранения и укрепления здоровья и работоспособности, продления жизни, профилактики и лечения как профессиональных, так и профессионально обусловленных заболеваний».

В современных условиях распространения новой коронавирусной инфекции сохранение и укрепление здоровья работников как социально значимой категории граждан становятся приоритетными для службы медицины труда. При этом перед медициной труда возникает необходимость сохранения и укрепления профессионального здоровья и работоспособности лиц, перенесших COVID-19.

Медицина труда и здравоохранение в условиях пандемии COVID-19

Пандемия поставила перед медициной труда и практическим здравоохранением проблемы, требующие для их решения междисциплинарного подхода и совместных усилий специалистов здравоохранения, гигиены и охраны труда, психологов и др.

В медицине труда коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, рассматривается как новый биологический фактор производственной среды. Высокая патогенность вируса SARS-CoV-2 позволяет отнести его к II группе патогенности¹, что учитывается при решении вопросов причинно-следственной связи заболевания с профессией.

На сегодняшний день одной из важных задач медицины труда является оценка рисков заражения COVID-19 работников различных сфер экономики и предупреждение связанных с пандемией стресс-индуцированных нарушений здоровья.

Необходимость оценки риска заражения COVID-19 актуальна как для медицинских, так и для немедицинских работников [2–7].

Исследования ряда авторов [8–12] позволили выделить следующие основные группы риска заражения COVID-19 на рабочих местах:

- работники здравоохранения и службы экстренной помощи;
- работники, осуществляющие уход за престарелыми людьми;
- транспортные рабочие, водители такси;
- работники продуктовых магазинов, продавцы розничной торговли;
- сотрудники полиции, исправительных учреждений и иммиграционной службы;
- работники складов, мясоперерабатывающих заводов.

Социально-экономический статус также может выступать как фактор риска заражения. Согласно руководству МОТ (2020)², к социальным слоям населения, особо подверженным заражению COVID-19, относятся следующие:

- молодые люди ввиду возможной безработицы и неполной занятости;
- женщины, особенно занятые в сфере услуг или здравоохранении;
- незащищенные работники, в том числе самозанятые;
- работники-мигранты.

Основными факторами риска внутрибольничного заражения COVID-19 медицинских работников являются контакт с инфицированными пациентами, недостаточное обеспечение средствами индивидуальной защиты (СИЗ), несоблюдение правил личной гигиены [13], микроорганизмы 1–У групп патогенности, при работе в лаборатории³ или отсутствие знаний о противоэпидемических мероприятиях на рабочем месте [14–15].

Среди немедицинских работников риску заражения COVID-19 могут подвергаться работники сферы обслуживания (банковские работники, персональные тренеры, учителя, гостиничный персонал, уборщики и другие), имеющие контакт с людьми, деньгами или товарами [16].

В последнее время появились сообщения о многочисленных вспышках COVID-19 на предприятиях по переработке мяса и птицы [8], где установлена высокая скорость передачи коронавируса SARS-CoV-2 [17]. По мнению Q. Durand-Moreau и соавт. (2021), в период пандемии COVID-19 рабочая среда в этих учреждениях благоприятствует стойкости SARS-CoV-2 (металлические поверхности, низкие температуры и относительная влажность), а также способствует передаче SARS-CoV-2 (переполненные рабочие места, совместный транспорт, образование аэрозолей, капель). Кроме того, передаче инфекции способствует уязвимая низкооплачиваемая рабочая сила, вынужденная продолжать работать, несмотря на симптомы коронавирусной инфекции [17].

К группе риска заражения COVID-19 отнесены водители грузовых автомобилей, участвующие в перевозках товаров на дальние расстояния и контактирующие со значительным количеством людей [18].

На сегодняшний день рассматриваются возможности заражения COVID-19 вне рабочего места, например, при регулярных социальных контактах с коллегами вне работы [19], что особенно опасно для работников из групп повышенного риска [20].

В условиях распространения COVID-19 важное место для службы медицины труда занимают вопросы профилактики инфекции.

Неспецифическая профилактика COVID-19⁴ проводится в отношении источника инфекции (больного человека и бессимптомного носителя), механизма передачи возбудителя инфекции (использование СИЗ для медработников, проведение дезинфекционных мероприятий, соблюдение правил личной гигиены, обеззараживание и утилизация медицинских отходов класса В),

1 Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ от 22.02.2022 года Версия 15. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

2 Организация труда в условиях пандемии COVID-19: руководство для работодателей. МОТ 2020 / https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/-/-ed_dialogue/-act_emp/documents/publication/wcms_741557.pdf

3 Методические указания МУ 1.3.2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV группы патогенности (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ 22 декабря 2009)

4 Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ от 22.02.2022 года Версия 15. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

восприимчивого контингента (режимно-ограничительные мероприятия, изоляционные меры).

В то же время, учитывая значимость применения СИЗ для предупреждения распространения COVID-19, ряд исследователей обращает внимание на побочные эффекты использования различных СИЗ (дерматиты лица и шеи, лицевые боли, сухость в носу и др.) вследствие длительного (от 6 до 12 часов в день, например, у медработников, что требует принятия превентивных мер, в частности, сокращения времени ношения СИЗ, уменьшения сверхурочной работы для обеспечения безопасных и надежных условий труда [21].

В условиях пандемии COVID-19 возникла необходимость повышения контроля за обеспечением эпидемиологической безопасности и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Актуальность этой проблемы подтверждена на прошедшем в ноябре 2020 г. VIII Конгрессе с международным участием⁵, на котором обсуждался опыт организации работы лечебных учреждений в период пандемии, правовое и нормативное регулирование в области эпидемиологии и профилактики ИСМП, защита медперсонала от ИСМП, организация эпидемиологического надзора и контроля за ИСМП, внедрение передовых технологий профилактики ИСМП.

В условиях пандемии для предупреждения как заражения, так и формирования тяжелых случаев COVID-19 необходимым является практическое применение следующих основных положений Национальной концепции профилактики ИСМП⁶:

- совершенствования нормативного, правового и методического обеспечения системы профилактики ИСМП, гармонизация с международными требованиями;
- совершенствования государственного и эпидемиологического надзора за ИСМП;
- расширения научных исследований в области профилактики ИСМП.

Важным средством специфической профилактики COVID-19 является вакцинация.

Вакцинация населения против COVID-19 проводится в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»⁷

В Российской Федерации для специфической профилактики COVID-19 у взрослых лиц зарегистрированы следующие вакцины⁸:

1. Комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак»), дата регистрации — 11.08.2020 г.

5 ON-LINE VIII Конгресс с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (ИСМП-2020) 25-27 ноября 2020 г.

6 Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 06.11.2011).

7 Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (Письмо Минздрава России от 22.12.2021 № 30-4/И/2-21694)

8 Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ от 22.02.2022 года. Версия 15. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

Применяется для профилактики COVID-19 у взрослых старше 18 лет.

2. Комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак-Лио»), дата регистрации — 25.08.2020 г.

3. Вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВак-Корона»), дата регистрации — 13.10.2020 г. Применяется для профилактики COVID-19 у взрослых старше 18 лет.

4. Вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная («Кови-Вак»), дата регистрации — 19.02.2021 г. Применяется для профилактики COVID-19 у взрослых в возрасте 18–60 лет.

5. Вакцина («Спутник Лайт»), дата регистрации — 06.05.2021 г. Применяется для профилактики COVID-19 у взрослых старше 18 лет.

6. Вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона-Н»), дата регистрации — 26.08.2021 г. Применяется для профилактики COVID-19 у взрослых в возрасте 18–60 лет.

Сложившаяся система профпатологической службы в России позволяет решать сложные вопросы диагностики профессиональных заболеваний у работников различных отраслей экономики страны. Пандемия новой коронавирусной инфекции диктует необходимость рассмотрения возможностей установления причинно-следственной связи COVID-19 с профессией, прежде всего у работников высокого риска заражения на рабочем месте [22].

В ряде зарубежных стран (Бельгии, Италии, Германии, Южной Африке, Канаде) COVID-19 до недавнего времени рассматривалась как следствие профессионального воздействия коронавируса SARS-CoV-2 на организм [23]. На сегодняшний день COVID-19 определена как новое профессиональное заболевание, дающее право работникам на компенсацию, и предложена к признанию во всем мире [24].

Согласно международному определению, профессиональное заболевание (англ. — occupational disease) — заболевание, развившееся «в результате воздействия факторов риска, обусловленных трудовой деятельностью» [25]. В России понятия профессионального заболевания и профессионального риска утверждены законодательно⁹ («Профессиональное заболевание — хроническое или острое заболевание застрахованного, являющееся результатом воздействия на него вредного (вредных) производственного (производственных) фактора (факторов) и повлекшее временную или стойкую утрату им профессиональной трудоспособности и (или) его смерть», «Профессиональный риск — вероятность повреждения (утраты) здоровья или смерти застрахованного, связанная с исполнением им обязанностей по трудовому договору и в иных установленных настоящим Федеральным законом случаях»).

Приняты в России понятия профессионального заболевания и профессионального риска определяют принципиальные подходы к установлению связи заболевания

9 Федеральный закон «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» от 24.07.1998 №125-ФЗ (в ред. от 30.12.2021 №474-ФЗ)

с профессией и учтены в приказе Минздрава России №36н¹⁰.

В 2020 г. в структуре профессиональных патологий «впервые за 10 лет заболевания от воздействия биологических факторов заняли второе ранговое место (20,19%)» после болезней, вызываемых физическими факторами¹¹ причём, преобладающее большинство (92,7%) в этой группе занимают заболевания от воздействия коронавируса SARS-CoV-2

В настоящее время в Российской Федерации разработаны методические рекомендации, посвящённые порядку экспертизы связи COVID-19 с профессией у медицинских работников, а также обоснованию COVID-19 как профессионального заболевания у медработников и алгоритму связи этой патологии с профессией¹². Согласно указанным рекомендациям, в случае заражения работника COVID-19 при исполнении им трудовых обязанностей устанавливается причинно-следственная связь новой коронавирусной инфекции с профессией. При этом предполагаемый врачом диагноз новой коронавирусной инфекции должен быть подтвержден инфекционистом, затем проводится консультация пациента профпатологом и оформляется направление пациента в центр профпатологии для осуществления экспертизы связи заболевания с профессией. Необходимыми документами для решения экспертных вопросов являются санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, карта эпидемиологического расследования очага инфекционного заболевания, заключение инфекциониста, копия трудовой книжки, а также данные о медосмотрах и выписка из медицинской документации работника¹³.

На сегодняшний день разработаны вопросы по организации расследования страховых случаев причинения вреда здоровью медработников, контактирующих с пациентами с наличием или подозрением на COVID-19¹⁴.

В России разрабатываются и реализуются основные подходы к сохранению здоровья и безопасности медицинских работников в период пандемии, такие как комплексная оценка рисков заражения COVID-19 и состояния здоровья, оптимизация профилактических мероприятий, решение вопросов экспертизы профпригодности и др.¹⁵

10 Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 января 2019 №36н «Об утверждении Порядка проведения экспертизы связи заболевания с профессией и формы медицинского заключения о наличии или об отсутствии профессионального заболевания»

11 О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с. ISBN 978-5-7508-1849-5

12 Коронавирусная инфекция (COVID-19) как профессиональное заболевание у медицинских работников: алгоритм связи заболевания с профессией. Методические рекомендации / Составители: Гарипова Р.В., Юсупова Н.З., Берхеева З.М. – Казань. – 2020. – 30 с.

13 Там же

14 Письмо Минтруда России № 15-3/10/П-4559, Минздрава России № 28-0/2-6772 от 19.05.2020 «Об организации расследования страховых случаев причинения вреда здоровью медицинских работников, непосредственно работающих с пациентами, у которых подтверждено наличие новой коронавирусной инфекции (COVID-19), и пациентами с подозрением на эту инфекцию»

15 Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные

Изменения условий труда в период пандемии COVID-19 сопровождаются выраженным производственным стрессом и формированием стресс-индуцированных синдромов (заболеваний), в частности, нарушений психического здоровья работников в виде тревоги, депрессии, выгорания [26-28]. У медицинских работников психические расстройства связаны со значительной неконтролируемой рабочей нагрузкой, изоляцией, высоким риском заражения COVID-19 [29-30].

В связи с возможным продолжительным влиянием COVID-19 на психическое здоровье медицинского персонала [31] в России при оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19 разработана и реализуется система комплексного психологического сопровождения деятельности работников медицинских организаций. Указанная система включает специальные меры для снижения психологической нагрузки на персонал, специальные меры по охране труда персонала, поддержание здорового климата в коллективе, организацию профессиональной компетентной психологической помощи¹⁶.

По мнению ВОЗ, в период пандемии COVID-19 «забота о психическом здоровье необходима как на работе, так и в обществе»¹⁷.

Разработанная отечественными учеными методология оценки профессиональных рисков позволяет рассматривать возможности прогнозирования заболеваний, связанных с работой [32].

Известные на сегодняшний день особенности развития и течения новой коронавирусной инфекции (длительный бессимптомный и пост-COVID синдромы)¹⁸, формирование тяжёлых форм заболевания в группах риска (пожилые пациенты, лица с коморбидными заболеваниями) позволяют оценивать прогноз COVID-19, что создаёт предпосылки научного обоснования лечебно-профилактических мероприятий на основе опыта ведения профессиональных инфекционных заболеваний и накопленных знаний о новой коронавирусной инфекции.

С учётом актуальности проблемы COVID-19 и необходимости подготовки врачебных кадров по вопросам диагностики, профилактики и реабилитации пациентов, перенёвших новую коронавирусную инфекцию, созданы учебные пособия, посвящённые профессиональным аспектам сохранения здоровья медицинских работников в период пандемии [33] медицинской реабилитации пациентов, перенёвших COVID-19 [34].

В связи с установленными длительными полиорганными проявлениями заболевания, в том числе постковидном периоде, возникает необходимость объединения усилий

аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: методические рекомендации / под ред. И. В. Бухтиярова, Ю. Ю. Горблянского. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ», 2022. – 136 с.

16 Письмо Минздрава России от 07.05.2020 № 28-3/И/2-6111 2 О направлении рекомендаций по вопросам организации психологической и психотерапевтической помощи в связи с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19

17 World Health Organisation. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak. Geneva. World Health Organisation, 2020.

18 COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline Published: 18 December 2020 www.nice.org.uk/guidance/ng188

практического здравоохранения и службы гигиены труда по разработке эффективных способов междисциплинарной работы и постоянного сотрудничества [35,36].

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции важными являются проактивное восстановление здоровья пациентов, широкое использование телекоммуникационных технологий, программ телереабилитации [37]. Медицинскую реабилитацию пациентов с коронавирусной пневмонией рекомендуется начинать в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) и продолжать после завершения стационарного лечения в домашних условиях¹⁹.

У пациентов, лечившихся в связи с COVID-19 в ОИТ, в постковидном периоде отмечено долгосрочное снижение качества жизни, особенно в области «физического функционирования» (выполнение повседневных действий и задач), что осложняет возвращение на работу и сохранение трудоспособности в профессии [38].

В настоящее время в России определён порядок выписки пациентов, перенёвших COVID-19, из медицинской организации и порядок допуска к занятию трудовой деятельностью²⁰: «Выписка пациентов к занятию трудовой деятельностью (обучению), допуск в организованные коллективы после проведения лечения (как в стационарных, так и в амбулаторных условиях) и выздоровления осуществляется без лабораторного обследования на COVID-19²¹, если время лечения составляет 7 и более календарных дней. В случае, если время лечения (наблюдения) пациента с лабораторно подтверждённым инфицированием возбудителем COVID-19 составляет менее 7 календарных дней, то выписка к занятию трудовой деятельностью (обучению), допуск в организованные коллективы осуществляется после получения одного отрицательного результата лабораторного обследования на COVID-19, проведённого не ранее, чем через 3 календарных дня после получения положительного результата лабораторного обследования на COVID-19».

Однако возвращение к работе после заражения новым коронавирусом остается одной из diskutируемых проблем. Так, Cavasin D. и соавт. (2021) считают, что чрезмерный поиск отрицательных результатов ПЦР (полимеразной цепной реакции) приводит к растрате ресурсов и к дополнительной нагрузке на систему здравоохранения [39]. По мнению Joys C. и соавт. (2020), наиболее прагматичный подход к решению вопросов возвращения к работе должен учитывать как результаты серологического исследования, так и исчезновение клинических симптомов заболевания [40]. С другой стороны, вопрос о возвращении к работе после перенесённой COVID-19 широко обсуждается в связи с появившейся социальной стигматизацией в отношении COVID-19. Предвзятое отношение распространяется против лиц, вылечившихся от COVID-19, в том числе в отношении медработников, что вызывает необходимость предоставления как работнику, так и работодателю информации для борьбы с этой стигмой [41].

19 Временные методические рекомендации Минздрава России «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2 (31.07.2020).

20 Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ от 22.02.2022 года. Версия 15. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

21 Там же

По данным Kobayashi L.C. и соавт. (2021), в условиях пандемии принимались различные меры по снижению рисков заражения COVID-19 работников, такие как организация работы из дома (30%), сокращение рабочего времени (24%), предоставление отпуска без сохранения заработной платы (19%) [42].

Пандемия новой коронавирусной инфекции создала целый ряд проблем для работающего населения (финансовые трудности, удалённая работа и социальная изоляция, повышенная нагрузка на работников социально-значимых профессий, стрессовая ситуация, связанная с пандемией, трудности оценки профессиональной пригодности работников после перенесённой коронавирусной инфекции [43].

В зарубежной практике при решении вопросов экспертизы профпригодности учитываются профессиональный риск заражения SARS-CoV-2, статус вакцинации, психосоциальные и экономические факторы, субъективная оценка работником своего здоровья и возможности возвращения к работе, объективная информация о трудоспособности и рабочей нагрузке [44,45], обеспечение адаптации условий труда к возможностям работника²².

Однако даже при адаптации условий труда или переходе на удалённую работу пациенты сообщают о сложности выполнения работы с прежней эффективностью, о психологических проблемах, о рецидивах симптомов постковида после выхода на работу [46].

Экспертиза профессиональной пригодности проводится в целях определения соответствия состояния здоровья работника возможности выполнения им отдельных видов работ; осуществляется врачебной комиссией медицинской организации с привлечением врачей-специалистов по результатам предварительных медицинских осмотров и периодических медицинских осмотров. По результатам экспертизы профессиональной пригодности врачебная комиссия выносит медицинское заключение о пригодности или непригодности работника.

В России для решения вопроса о допуске к работе лица, переболевшего COVID-19, должна проводиться экспертиза профессиональной пригодности работника в соответствии с действующими нормативно-правовыми документами^{23,24}. Целью экспертизы профпригодности является определение «соответствия состояния здоровья работника возможности выполнения им отдельных видов работ»²⁵. Экспертиза профпригодности проводится постоянно действующей врачебной комиссией медицинской организации с учётом результатов обязательных предварительных или периодических медосмотров.

22 FOM Guidance. Guidance for healthcare professionals on return to work for patients with long-COVID. - URL: https://www.fom.ac.uk/wp-content/uploads/longCOVID_guidance_04_small.pdf

23 Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 01.04.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп. вступ. в силу с 12.04.2020)

24 Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05 мая 2016 г. № 282 «Об утверждении порядка проведения экспертизы профессиональной пригодности или непригодности к выполнению отдельных видов работ»

25 Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 08.06.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», статья 63

Врачебная комиссия медицинской организации выносит одно из следующих решений о признании работника²⁶ пригодным (по состоянию здоровья к выполнению отдельных видов работ), временно непригодным (по состоянию здоровья к выполнению отдельных видов работ), постоянно непригодным по состоянию здоровья к выполнению отдельных видов работ.

При определении временной непригодности работника по состоянию здоровья «указывается обоснование данного решения и сроки временной непригодности с рекомендациями о проведении дополнительных исследований/консультаций врачей-специалистов и (или) соответствующего лечения»²⁷.

Работник после получения нетрудоспособности вследствие перенесённого COVID-19 должен быть направлен работодателем на внеочередной медицинский осмотр (обследование)²⁸ с последующим проведением экспертизы профпригодности.

В настоящее время возникает необходимость расширения знаний и увеличения исследований COVID-19 с позиции медицины труда.

Формируются новые подходы к оценке производственного биологического фактора. Для медицинских работников биологический производственный фактор является потенциальной вредностью на рабочем месте, профессиональным фактором риска нарушения здоровья, что необходимо принимать во внимание при проведении специальной оценки условий труда [47].

С учётом ГОСТ 12.0.003-2015²⁹ фактор биологической природы вирус SARS-CoV-2 должен рассматриваться с различных позиций (медицины труда, охраны труда, гигиены труда, производственной санитарии) как по характеру проникновения, так и по особенностям воздействия на организм работника.

В условиях распространения коронавирусной инфекции возрастает роль комплексной оценки рабочей среды как детерминанты нарушений здоровья работников. Сочетание физической трудовой среды и психосоциальной среды, а также образа жизни являются компонентами модели здорового и безопасного рабочего места³⁰. На этой трёхкомпонентной модели основан интегрированный

подход к сохранению профессионального здоровья работников [48].

Физическая рабочая среда в условиях пандемии COVID-19, связанная с воздействием на работников нового биологического производственного фактора коронавируса SARS-CoV-2, на сегодняшний день сочетается с возникшими на рабочих местах многочисленными психосоциальными факторами. В настоящее время установлена взаимосвязь традиционных (физических, химических) и психосоциальных факторов.³¹

Пандемия вызывает необходимость системного подхода к оценке рабочей среды, в частности психосоциальной рабочей среды, влияющей на здоровье работников. Психосоциальная рабочая среда включает «макроуровень» (экономические, социальные и политические структуры, в том числе способы производства, разделения труда, типы социального обеспечения или правовой системы), «мезоуровень» (структуры рабочего места — тип трудового договора, кадровое обеспечение) и «микроуровень» (факторы, действующие на индивида или группу индивидов) [49,50]. Психосоциальная рабочая среда признана ключевой областью исследований, направленных на установление взаимосвязи социальных структур, воздействия окружающей среды, психологических и психофизиологических процессов, влияющих на здоровье работника [50].

В современных условиях одним из актуальных направлений медицины труда является профилактика стресса на рабочем месте [51].

Для снижения стресса рекомендуется улучшение психосоциальных производственных факторов (повышение контроля за ситуацией на работе, обеспечение надлежащей социальной защиты или гарантии занятости³²).

В условиях пандемии COVID-19 в задачи медицины труда входит укрепление профессионального здоровья работников (здоровья на рабочем месте). Парадигма профессионального здоровья предполагает необходимость контроля опасностей на рабочем месте и рисков для здоровья, а также реабилитации, поддержки, укрепления здоровья на рабочем месте [52].

Одной из проблем для профессионального здоровья работников, связанной с пандемией COVID-19, является возникшая необходимость удаленной работы. Новый тип работы оказался возможным для отдельных профессий (компьютерные системы, юриспруденция, архитектура, менеджмент и др.) или имеет ограниченные возможности для других (сфера общественного питания, образования, здравоохранения) [53,54]. В настоящее время рассматриваются возможности адаптации рабочей нагрузки к изолированной среде для сохранения

26 Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05 мая 2016 г. № 282 «Об утверждении порядка проведения экспертизы профессиональной пригодности или непригодности к выполнению отдельных видов работ»

27 Там же

28 Приказ Минздрава России от 28.01.2021 № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры» (раздел III Порядок проведения периодических осмотров, пункт 19)

29 ГОСТ 12.0.003-2015 Система стандартов по безопасности труда (ССБТ) Опасные и вредные производственные факторы. Классификация. (Взамен ГОСТ 12.0.003-74). Введ. 01.03.2017. Москва: Изд-во стандартов; 2017.

30 Health Canada, "Corporate Health Model: A Guide to Developing and Implementing the Workplace Health System in Medium and Large Businesses," Health Canada, Catalogue No H39-225/1991. URL: <http://www.hc-sc.gc.ca>

31 ГОСТ Р 55914-2013. Менеджмент риска. Руководство по менеджменту психосоциального риска на рабочем месте [Электронный ресурс]: национальный стандарт Российской Федерации: введ. 2014-12-01. — М.: Стандартинформ, 2014. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200108135>

32 Здоровье-2020 – основы европейской политики и стратегия для XXI века [Электронный ресурс] / Европейское региональное бюро ВОЗ // ВОЗ. Европейское региональное бюро. – Копенгаген : ВОЗ, 2018. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-policy/health-2020-the-european-policy-for-health-and-well-being> (дата обращения: 20.02.2019).

производительности, благополучия и здоровья (прежде всего, психического) сотрудников, занятых на удаленной работе [55,56]. Опубликованы рекомендации для поддержания продуктивности работы из дома (working from home) [57]; предлагается формирование комфортной онлайн рабочей среды, создание сетевых структур рабочего места и ресурсов [58].

В период пандемии внимания заслуживают работники, выполняющие временную и низкооплачиваемую работу [59]. Эта категория работников, а также работающие женщины в наибольшей степени ощущают влияние COVID-19 на рынок труда³³.

В постковидном периоде пациенты, перенёвшие COVID-19, могут как возвращаться на прежнюю работу, так и трудоустраиваться на других работах, в том числе и в нестандартных видах труда, предусматривающих новое регулирование трудовых отношений (например, часы работы в зависимости от загрузки, рабочий график по выбору кандидата, работа в любом месте и/или в любое время и т.д.). Причём, независимо от форм занятости работники должны реализовывать своё право на справедливую оплату труда, обеспечиваться гарантиями и компенсациями, обусловленными трудовыми отношениями, быть защищёнными коллективными договорами и соглашениями в сфере труда [60].

Проблемы, возникающие в связи с изменениями в работе, связанными с COVID-19, требуют от специалистов по профессиональному здоровью и безопасности анализа рисков, конструктивных и передовых практик для обеспечения охраны здоровья работников в будущем [61], разработки и реализации мероприятий по содействию вовлеченности в работу посредством усиления автономии сотрудников на рабочем месте [62].

В последние годы произошло смещение парадигмы безопасности труда от измерения конкретных индивидуальных факторов риска к изучению системы «работник – рабочая среда – работодатель» [63]. Установлено, что существующие на рабочем месте риски чаще всего связаны с организацией работы и последующий вред больше влияет на психическое здоровье, чем на физическое [64].

Одним из основных направлений сохранения здоровья работников в настоящее время является разработка комплексных мер по оценке и управлению риском для здоровья [65].

В период накопления научно-практической информации в условиях пандемии COVID-19 одним из приоритетных направлений исследований является идентификация факторов риска развития и осложнённого (тяжёлого) течения инфекции. Многоликий характер развития заболевания и варибельность проявлений от бессимптомного течения до тяжёлых полиорганных нарушений требуют своевременной коррекции при разработке лечебных мероприятий [66].

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции возникает необходимость расширения исследований COVID-19 с позиции медицины труда с целью сохранения здоровья работающего населения как социально- и

экономически значимой категории граждан, обеспечивающей благосостояние страны.

Заключение

В настоящее время новая коронавирусная инфекция COVID-19 является острой проблемой здравоохранения, связанной как с высоким уровнем заболеваемости и смертности, в том числе в постковидном периоде, так и с причиняемым ею значительным социально-экономическим ущербом.

В медицине труда новая коронавирусная инфекция рассматривается как профессиональное заболевание у медицинских работников, непосредственно вовлечённых в мероприятия по оказанию медицинской помощи пациентам с COVID-19, а также у работников иных сфер экономики из групп высокого риска заражения на рабочем месте.

Профилактика инфицирования и развития тяжёлых форм COVID-19 основана на интеграции гигиенических и эпидемиологических мероприятий. Накопление опыта работы служб гигиены труда и техники безопасности в условиях пандемии показало необходимость контроля рисков заражения с учётом как капельной, так аэрозольной и контактной передачи инфекции, а также обеспечения эффективных дезинфекционных мероприятий не только в основных, но и в подсобных помещениях медицинских организаций [67, 68].

Многочисленные случаи заражения COVID-19 на работе требовали быстрого пересмотра стратегии в борьбе с пандемией с последующим всесторонним расследованием этой ситуации [69]. На сегодняшний день международное сотрудничество позволило разработать основанные на фактических данных руководящие принципы управления рисками, связанными с COVID-19, подходы к оптимизации противоэпидемических мероприятий, тактики ведения пациентов с коморбидными заболеваниями, организации респираторной и кардиологической реанимации пациентов с COVID-19, инфекционной безопасности медицинских работников [70].

Пандемия поставила перед работающим населением целый ряд проблем, связанных с сохранением профессионального здоровья, работоспособности, благополучия на рабочем месте и, в итоге, поддержанием достаточного уровня качества жизни, что приобретает несомненную медико-социальную значимость для общества в целом [71].

В будущем важнейшее значение будет иметь конструктивное сотрудничество в рамках международного научного сообщества для оценки потенциальных причинно-следственных связей COVID-19 и постковидного синдрома для предотвращения стойких нарушений здоровья в постковидном периоде, создания возможностей возвращения к нормальной жизни³⁴.

Выводы

Задачами медицины труда в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции являются следующие:

33 Statistics Canada. (2020e) Labor Force Survey, June 2020: context: COVID-19 restrictions gradually ease. The Daily; 10 July 2020.

34 Long COVID: the elephant in the room. The Lancet Diabetes&Endocrinology.2022 April 07. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00111-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00111-5)

- оптимизация мероприятий по снижению рисков заражения работников на рабочем месте;
- идентификация факторов риска развития тяжёлого течения COVID-19;
- реализация комплексных профилактических мероприятий по снижению рисков стресс-обусловленных нарушений психического здоровья работников;
- повышение знаний работников по профилактике нарушений физического и психического здоровья в период пандемии;
- разработка и реализация интегрированного подхода к обеспечению профилактики нарушений соматического и психического здоровья работников с использованием инициативы и организационной практики работодателей и работников;

- концентрация усилий на восстановлении здоровья работников силами междисциплинарной команды специалистов, с использованием телекоммуникационных технологий обеспечения профилактических и реабилитационных программ;

- развитие научных исследований в области эффективной профилактики COVID-19 путём объединения усилий всех специалистов, причастных к разработке и реализации стратегии сохранения профессионального здоровья и трудоспособности работников в период пандемии.

В период распространения новой коронавирусной инфекции сохранение и укрепление здоровья работников возможно при условии интеграции службы гигиены труда и практического здравоохранения, что отвечает целям и задачам медицины труда.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Измеров Н.Ф. Национальная система медицины труда как основа сохранения здоровья работающего населения России. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2008;1:7-8.
Izmerov N.F. The national occupational medicine system as a basis for maintaining the health of Russia's working people. *Health care of the Russian Federation*. 2008;1:7-8. (In Russ.) eLIBRARY ID: 9916401.
2. Ather A, Patel B, Ruparel NB, Diogenes A, Hargreaves KM. Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Implications for Clinical Dental Care. *J Endod*. 2020;46(5):584-595.
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.03.008>
3. Cirillo N. COVID-19 outbreak: succinct advice for dentists and oral healthcare professionals. *Clin Oral Investig*. 2020;24(7):2529-2535.
<https://doi.org/10.1007/s00784-020-03323-3>
4. Beltrán-Aguilar E, Benzian H, Niederman R. Rational perspectives on risk and certainty for dentistry during the COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):131-133.
<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.007>
5. Brosseau LM. Are Powered Air Purifying Respirators a Solution for Protecting Healthcare Workers from Emerging Aerosol-Transmissible Diseases? *Ann Work Expo Health*. 2020;64(4):339-341.
<https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa024>
6. Baker MG, Peckham TK, Seixas NS. Estimating the burden of United States workers exposed to infection or disease: A key factor in containing risk of COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232452.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232452>
7. Zhang M. Estimation of differential occupational risk of COVID-19 by comparing risk factors with case data by occupational group. *Am J Ind Med*. 2021;64(1):39-47.
<https://doi.org/10.1002/ajim.23199>
8. Dyal JW, Grant MP, Broadwater K, Bjork A, Waltenburg MA, et al. COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities - 19 States, April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(18).
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6918e3>
9. Koh D. Occupational risks for COVID-19 infection. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(1):3-5.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa036>
10. Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, Kurbatova EV, Knust B, et al. Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships - Worldwide, February-March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):347-352.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3>
11. Semple S, Cherrie JW. Covid-19: Protecting Worker Health. *Ann Work Expo Health*. 2020;64(5):461-464.
<https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa033>
12. Palatnik A, McIntosh JJ. Protecting Labor and Delivery Personnel from COVID-19 during the Second Stage of Labor. *Am J Perinatol*. 2020;37(8):854-856.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1709689>
13. Mhango M, Dzobo M, Chitungo I, Dzinamarira T. COVID-19 Risk Factors Among Health Workers: A Rapid Review. *Saf Health Work*. 2020;11(3):262-265.
<https://doi.org/10.1016/j.shaw.2020.06.001>
14. Yu J, Ding N, Chen H, Liu XJ, He WJ, et al. Infection Control against COVID-19 in Departments of Radiology. *Acad Radiol*. 2020;27(5):614-617.
<https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.03.025>
15. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246-251. Erratum in: *J Hosp Infect*. 2020. PMID: 32035997; PMCID: PMC7132493.
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
16. Angelakis E, Azhar EI, Bibi F, Yasir M, Al-Ghamdi AK, et al. Paper money and coins as potential vectors of transmissible disease. *Future Microbiol*. 2014;9(2):249-61.
<https://doi.org/10.2217/fmb.13.161>
17. Durand-Moreau Q, Mackenzie G, Adishes A, Straube S, Chan XHS, et al. Twitter Analytics to Inform Provisional Guidance for COVID-19 Challenges in the Meatpacking Industry. *Ann Work Expo Health*. 2021;65(4):373-376.
<https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa123>
18. Lemke MK. Commercial truck drivers should be a priority population for COVID-19 vaccinations. *Am J Ind Med*. 2021;64(3):217-219.
<https://doi.org/10.1002/ajim.23220>
19. DeSalvo KB, Gracia JN. Health Is More Than Health Care. *Ann Intern Med*. 2020;172(2 Suppl):S66-S67.
<https://doi.org/10.7326/M19-3895>
20. Kalia N, Conard S, Kusti M, Yuspeh L, Leung N, et al. Social Determinants of Health Are Needed in COVID-19 Risk Assessments for the Workforce. *J Occup Environ Med*. 2020;62(11):e673-e676.
<https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002024>
21. Battista RA, Ferraro M, Piccioni LO, Malzanni GE, Bussi M. Personal Protective Equipment (PPE) in COVID 19

- Pandemic: Related Symptoms and Adverse Reactions in Healthcare Workers and General Population. *J Occup Environ Med*. 2021;63(2):e80-e85.
<https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002100>
22. Гарипова Р.В., Стрижаков Л.А., Горблянский Ю.Ю., Бабанов С.А. Новая коронавирусная инфекция как профессиональное заболевание: сложные экспертные случаи. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;61(11):720-725.
Garipova R.V., Strizhakov L.A., Gorblyansky Yu.Yu., Babanov S.A. New coronavirus infection as an occupational disease: complex expert cases. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2021;61(11):720-725. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-11-720-725>
 23. Moen B.E. COVID-19 should be recognized as an occupational disease worldwide. *Occup Med*. 2020;70(5):299-299.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa086>
 24. Sandal A, Yildiz AN. COVID-19 as a Recognized Work-Related Disease: The Current Situation Worldwide. *Saf Health Work*. 2021;12(1):136-138.
<https://doi.org/10.1016/j.shaw.2021.01.001>
 25. *Recording and notification of occupational accidents and diseases. An ILO code of practice*. Geneva: ILO; 1996.
 26. Greenberg N, Weston D, Hall C, Caulfield T, Williamson V, Fong K. Mental health of staff working in intensive care during Covid-19. *Occup Med (Lond)*. 2021;71(2):62-67.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa220>
 27. Burdorf A, Porru F, Rugulies R. The COVID-19 (Coronavirus) pandemic: consequences for occupational health. *Scand J Work Environ Health*. 2020;46(3):229-230.
<https://doi.org/10.5271/sjweh.3893>
 28. Choudhury T, Debski M, Wiper A, Abdelrahman A, Wild S, et al. COVID-19 Pandemic: Looking After the Mental Health of Our Healthcare Workers. *J Occup Environ Med*. 2020;62(7):e373-e376.
<https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001907>
 29. Lu W, Wang H, Lin Y, Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Psychiatry Res*. 2020;288:112936.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112936>
 30. Tsamakidis K, Rizos E, Manolis AJ, Chaidou S, Kypouropoulos S, et al. COVID-19 pandemic and its impact on mental health of healthcare professionals. *Exp Ther Med*. 2020;19(6):3451-3453.
<https://doi.org/10.3892/etm.2020.8646>
 31. Maben J, Bridges J. Covid-19: Supporting nurses' psychological and mental health. *J Clin Nurs*. 2020;29(15-16):2742-2750.
<https://doi.org/10.1111/jocn.15307>
 32. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Денисов Э.И. Оценка профессиональных рисков для здоровья в системе доказательной медицины. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2016;1:14-20.
Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Denisov E.I. Evaluation of occupational risks in the system of evidence-based medicine. *Problems of school and university medicine and health*. 2016;1:14-20. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 26129238.
 33. Горблянский Ю.Ю., Конторович Е.П., Понамарева О.П., Волынская Е.И. Профессиональные аспекты новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;61(2):103-114.
Gorblyansky Yu.Y., Kontorovich E.P., Ponamareva O.P., Volynskaya E.I. Professional aspects of the new coronavirus infection (COVID-19). *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2021;61(2):103-114. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-2-103-114>
 34. *Медицинская реабилитация работников, перенесших COVID-19*. Под ред. Горблянского Ю.Ю. Ростов-на-Дону: РостГМУ; 2021.
Gorblyanskij Y.Y. eds. *Medical rehabilitation of workers who have undergone COVID-19*. Rostov-on-Don: RostSMU; 2021. (In Russ.)
 35. Walker-Bone K, Channa S, Leeser J, Kause J, Skidmore A, Smedley J. Occupational health: the thin line protecting the front line. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(5):292.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa097>
 36. Walker I, Powers C, Fortescue-Webb D, Montague C, Skidmore A, et al. An alliance with public health in pursuit of COVID-19 evidence. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(9):622-624.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa164>
 37. Разумов А.Н., Пономаренко Г.Н., Бадтиева В.А. Медицинская реабилитация пациентов с пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020;97(3):5-13.
Razumov AN, Ponomarenko GN, Badtieva VA. Medical rehabilitation of patients with pneumonia associated with the new COVID-19 coronavirus infection. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2020;97(3):5-13. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/kurort2020970315>
 38. Writing Committee for the COMEBAC Study Group; Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(15):1525-1534. Erratum in: *JAMA*. 2021;326(18):1874. PMID: 33729425; PMCID: PMC7970386.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>
 39. Cavin D, Paladino ME, Riva MA, Persico G, Belingheri M. Prolonged PCR Positivity Stigma and Return-To-Work After SARS-CoV-2 Infection. *J Occup Environ Med*. 2021;63(2):e100-e101.
<https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002111>
 40. Zhang JC, Findlater A, Cram P, Adisesh A. Return to work for healthcare workers with confirmed COVID-19 infection. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(5):345-346.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa092>
 41. Chopra KK, Arora VK. Covid-19 and social stigma: Role of scientific community. *Indian J Tuberc*. 2020;67(3):284-285.
<https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.07.012>
 42. Kobayashi LC, O'Shea BQ, Kler JS, Nishimura R, Palavicino-Maggio CB, et al. Cohort profile: the COVID-19 Coping Study, a longitudinal mixed-methods study of middle-aged and older adults' mental health and well-being during the COVID-19 pandemic in the USA. *BMJ Open*. 2021;11(2):e044965.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044965>
 43. Castaneres-Zapatero D, Kohn L, Dauvin M. *Long COVID: pathophysiology-epidemiology and patient needs*. Belgian Health Care Knowledge Centre, 2021. Accessed on July, 7, 2022.
https://www.kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_344_Long_Covid_scientific_report_1.pdf
 44. Godeau D, Petit A, Richard I, Roquelaure Y, Descatha A. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of COVID-19. *Scand J Work Environ Health*. 2021;47(5):408-409.
<https://doi.org/10.5271/sjweh.3960>
 45. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect*

- Dis. 2022;22(4):e102-e107.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
46. Smallwood N, Harrex W, Rees M, Willis K, Bennett CM. COVID-19 infection and the broader impacts of the pandemic on healthcare workers. *Respirology*. 2022;27(6):411-426.
<https://doi.org/10.1111/resp.14208>
 47. Дедкова Л.Е., Андропова Е.Р. Новые подходы к оценке производственного биологического фактора. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;(9):612-612.
Dedkova L.E., Andronova E.R. New approaches to the assessment of the production biological factor. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(9):612-612. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-612-613>
 48. Demou E, MacLean A, Cheripelli LJ, Hunt K, Gray CM. Group-based healthy lifestyle workplace interventions for shift workers: a systematic review. *Scand J Work Environ Health*. 2018;44(6):568-584.
<https://doi.org/10.5271/sjweh.3763>
 49. Rugulies R. Studying the effect of the psychosocial work environment on risk of ill-health: towards a more comprehensive assessment of working conditions. *Scand J Work Environ Health*. 2012;38(3):187-91.
<https://doi.org/10.5271/sjweh.3296>
 50. Rugulies R. What is a psychosocial work environment? *Scand J Work Environ Health*. 2019;45(1):1-6.
<https://doi.org/10.5271/sjweh.3792>
 51. Бухтияров И.В., Матюхин В.В., Рубцов М.Ю. Профессиональный стресс в свете реализации глобального плана действий по здоровью работающих. *Междунар. науч.-исслед. журн*. 2016;3-3(45):53-55.
Bukhtiyarov I.V., Matiukhin V.V., Rubtsov M.Y. occupational stress in light of who global plan of action on workers' health implementation. *International scientific research. journal*. 2016;3-3(45):53-55. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.45.014>
 52. Harrison J, Dawson L. Occupational Health: Meeting the Challenges of the Next 20 Years. *Saf Health Work*. 2016;7(2):143-9.
<https://doi.org/10.1016/j.shaw.2015.12.004>
 53. Hong YR, Lawrence J, Williams D Jr, Mainous III A. Population-Level Interest and Telehealth Capacity of US Hospitals in Response to COVID-19: Cross-Sectional Analysis of Google Search and National Hospital Survey Data. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):e18961.
<https://doi.org/10.2196/18961>
 54. Hua J, Shaw R. Corona Virus (COVID-19) «Infodemic» and Emerging Issues through a Data Lens: The Case of China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2309.
<https://doi.org/10.3390/ijerph17072309>
 55. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912-920.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
 56. Ekpanyaskul C, Padungtod C. Occupational Health Problems and Lifestyle Changes Among Novice Working-From-Home Workers Amid the COVID-19 Pandemic. *Saf Health Work*. 2021;12(3):384-389.
<https://doi.org/10.1016/j.shaw.2021.01.010>
 57. Lane IA, Mullen MG, Costa A. Working from home during the COVID-19 pandemic: tips and strategies to maintain productivity & connectedness. *Psychiatry Information in Brief*. 2020;17:1.
<https://doi.org/10.7191/pib.1145>
 58. Kwon Y. Online Social Capital and Health What: We Know, What We Need to Know. *J Occup Environ Med*. 2021;63(1):e42-e43.
<https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002076>
 59. Van Barneveld K, Quinlan M, Kriesler P, Junor A, Baum F, et al. The COVID-19 pandemic lessons on building more equal and sustainable societies. *Econ Labour Relat Rev*. 2020;31:133-57
<https://doi.org/10.1177/1035304620927107>
 60. Бобков В.Н., Локтюхина Н.В. О направлениях социально-экономической политики в связи с развитием нестандартных форм занятости в Российской Федерации. *Уровень жизни населения регионов России*. 2020;16(1):21-32.
Bobkov V.N., Loktyukhina N.V. Directions of Social and Economic Policy in the Context of the Development of Non-Standard Forms of Employment in the Russian Federation. *Living Standards of the Population in the Regions of Russia*. 2020;16(1):21-32. (In Russ.)
<https://doi.org/10.19181/lsprr.2020.16.1.2>
 61. Caponecchia C, Mayland EC. Transitioning to job redesign: improving workplace health and safety in the COVID-19 era. *Occup Environ Med*. 2020;77(12):868.
<https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106969>
 62. Zhang H, Zhao Y, Zou P, Liu Y, Gan L. Engagement among physicians fighting COVID-19: the mediating role of autonomy. *Occup Med (Lond)*. 2021;71(1):9-11.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa203>
 63. Hofmann DA, Burke MJ, Zohar D. 100 years of occupational safety research: From basic protections and work analysis to a multilevel view of workplace safety and risk. *J Appl Psychol*. 2017;102(3):375-388.
<https://doi.org/10.1037/apl0000114>
 64. Litchfield P, Cooper C, Hancock C, Watt P. Work and Wellbeing in the 21st Century †. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(11):1065.
<https://doi.org/10.3390/ijerph13111065>
 65. Бухтияров И.В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;(9):527-532.
Bukhtiyarov I.V. Current state and main directions of preservation and strengthening of health of the working population of Russia. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(9):527-532. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532>
 66. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10228):e52.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30558-4)
 67. Agius RM, Robertson JFR, Kendrick D, Sewell HF, Stewart M, McKee M. Covid-19 in the workplace. *BMJ*. 2020;370:m3577.
<https://doi.org/10.1136/bmj.m3577>
 68. Nicholson PJ, Sen D. Healthcare workers and protection against inhalable SARS-CoV-2 aerosols. *Occup Med (Lond)*. 2021;71(3):118-120.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqab033>
 69. Agius R. Covid-19 and Health at Work. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(5):349-351.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa075>
 70. Kumar S, Mehta S, Sarangdhar N, Ray A, Sinha S, Wig N. Management of COVID-19 from the pulmonologist's perspective: a narrative review. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(4):519-535.
<https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1853529>
 71. Roth A, Chan PS, Jonas W. Addressing the Long COVID Crisis: Integrative Health and Long COVID. *Glob Adv Health Med*. 2021;10:21649561211056597.
<https://doi.org/10.1177/21649561211056597>

Информация об авторах

Горблянский Юрий Юрьевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой профпатологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; gorblyansky-profpatolog@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9107-7964>.

Рамазанова Эльмира Ражиidinовна, ординатор кафедры профпатологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; ellmira.rnd@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0961-9603>

Конторович Елена Павловна, к.м.н., доцент кафедры профпатологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; kontorovich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0050-5645>.

Понамарева Оксана Петровна, к.м.н., доцент кафедры профпатологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; oksanaponamareva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0149-1281>.

Вклад авторов:

Горблянский Ю.Ю. — разработка дизайна исследования, написание текста;

Рамазанова Э.Р. — сбор материала, написание текста;

Конторович Е.П. — редактирование, написание текста;

Понамарева О.П. — оформление библиографии, написание текста.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about authors

Yuri Yu. Gorblyansky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Occupational Pathology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; gorblyansky-profpatolog@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9107-7964>.

Elmira R. Ramazanova, Resident of Department of Occupational Pathology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ellmira.rnd@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0961-9603>

Elena P. Kontorovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; kontorovich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0050-5645>.

Oksana P. Ponamareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; oksanaponamareva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0149-1281>.

Authors' participation

Gorblyansky Y.Y. — research design development, writing the text;

Ramazanova E.R. — data collection, writing the text;

Kontorovich E.P. — editing, writing the text;

Ponamareva O.P. — bibliography design, writing the text.

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 16.07.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 19.09.2022

Принята к публикации / Accepted: 22.09.2022

Оригинальная статья

УДК: 613.287.1

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-112-118>

Профилактика нарушений психического здоровья у медицинских работников в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19

Л.А. Стрижаков¹, С.А. Бабанов², Д.В. Винников³, Н.А. Острякова², А.С.Агаркова²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

³Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

Автор, ответственный за переписку: Сергей Анатольевич Бабанов, s.a.babanov@mail.ru

Аннотация. Цель: на основании комплексной оценки уровней тревожности и синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников COVID-госпиталей разработать меры по профилактике нарушений психического здоровья. **Материалы и методы:** обследованы 1-я группа (медицинские работники COVID-госпиталей, n=201), 2-я группа (медицинские работники многопрофильных стационаров, n=195), 3-я группа (медицинские работники амбулаторно-поликлинического звена, n=186). Контрольная группа (n=190) — работники инженерно-технических и экономических специальностей (здоровые). Методы — психологический («Применение интегративного теста тревожности (ИТТ)», авт. А.П. Бизюк, Л.И. Вассерман, Б.В. Иовлев (2005); метод диагностики профессионального выгорания по В.В. Бойко). При статистической обработке достоверность различий определялась при помощи однофакторного дисперсного анализа (ANOVA) с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Dunnett. Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета «Statistica» фирмы «StatSoft» (USA). **Результаты:** при исследовании фаз эмоционального выгорания выявлено, что у медицинских работников COVID-госпиталей достоверно определялись более высокие баллы фазы напряжения, фазы резистентности по сравнению с медицинскими работниками многопрофильных стационаров и амбулаторно-поликлинической службы. При этом общий балл фазы истощения достоверно повышен у медицинских работников COVID-госпиталей по сравнению с медицинскими работниками многопрофильных стационаров, но не было выявлено достоверных различий по данному показателю при сравнении с медицинскими работниками амбулаторно-поликлинической службы. Установлено, что у медицинских работников COVID-госпиталей преобладает показатель «тревожная оценка перспектив», у медицинских работников многопрофильных стационаров — «астенический компонент», у медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена — «фобический компонент». **Выводы:** среди медицинских работников COVID-госпиталей отмечается высокий уровень формирования фаз эмоционального выгорания и тревожности. К мерам по профилактике нарушений психического здоровья медицинских работников COVID-госпиталей можно отнести: социально-психологические, профессионально-организационные.

Ключевые слова: эмоциональное выгорание, тревожность, медицинские работники.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Стрижаков Л.А., Бабанов С.А., Винников Д.В., Острякова Н.А., Агаркова А.С. Профилактика нарушений психического здоровья у медицинских работников в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Медицинский вестник Юга России. 2023;14(1):112-118. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-112-118

Preventing mental health disorders in healthcare workers during the COVID-19 pandemic

L.A. Strizhakov¹, S.A. Babanov², D.V. Vinnikov³, N.A. Ostryakova², A.S. Agarkova²

¹First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

²Samara State Medical University, Samara, Russia

³Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

Corresponding author: Sergey A. Babanov, s.a.babanov@mail.ru

Abstract. Objective: based on a comprehensive assessment of the levels of anxiety and burnout syndrome among medical workers of COVID hospitals, develop measures to prevent mental health disorders. **Materials and methods:** examined: group 1 — medical workers of COVID hospitals (n=201); group 2 — medical workers of multidisciplinary hospitals (n=195); group

3 — medical workers of the outpatient clinic link (n=186). Control group (n=190) — employees of engineering, technical and economic specialties (healthy). Methods: psychological (“integrative anxiety test”, authors: A.P. Bizyuk, L.I. Wasserman, B.V. Iovlev (2005); method for diagnosing professional burnout according to V.V. Boyko). During statistical processing, the significance of differences was determined using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by intergroup comparisons according to Dunnet’s test. The obtained data were processed using the statistical package “Statistica” from StatSoft (USA). **Results:** in the study of the phases of emotional burnout, it was revealed that medical workers in COVID hospitals had significantly higher scores of the phase of stress, phases of resistance compared to medical workers in multidisciplinary hospitals and outpatient services. At the same time, the total score of the exhaustion phase was significantly increased in medical workers in COVID hospitals compared to medical workers in multidisciplinary hospitals, but there were no significant differences in this indicator when compared with medical workers in outpatient services. It has been established that among medical workers of COVID hospitals, the indicator “alarming assessment of prospects” prevails; in medical workers of multidisciplinary hospitals — “asthenic component”; among medical workers of the outpatient clinic link — a «phobic component». **Conclusions:** among medical workers of COVID hospitals, there is a high level of formation of phases of emotional burnout and anxiety. Measures to prevent mental health disorders of medical workers in COVID hospitals include: socio-psychological, professional and organizational.

Keywords: emotional burnout, anxiety, medical workers.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Strizhakov L.A., Babanov S.A., Vinnikov D.V., Ostryakova N.A., Agarkova A.S. Preventing mental health disorders in healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):112-118. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-112-118

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) была впервые выявлена в Ухане в Китае в декабре 2019 г. [1]. Holmes и соавт. отмечают важное влияние пандемии COVID-19 на все аспекты жизни общества. При этом прямые и косвенные психологические и социальные последствия пандемии могут влиять на психическое здоровье людей не только в настоящее время, но и в будущем [2]. Также Holmes, ссылаясь на D. Gunnell с соавт., рассматривает возможное влияние COVID-19 на возрастание риска самоубийств. Приводя в пример эпидемию 2003 г. острого респираторного синдрома, при которой было увеличение на 30% числа самоубийств среди лиц в возрасте 65 лет, а 29% медицинских работников испытали различные эмоциональные расстройства [2]. Существует ряд исследований [3–5], которые подчеркнули сильное влияние пандемии COVID-19 на медицинских работников (МР), в том числе на лиц, принимающих непосредственное участие в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Главные психологические последствия пандемии выражаются в повышенном уровне стресса и тревожности. Под тревожностью, как правило, подразумевают состояние, при которой личность воспринимает ситуации как угрожающие, данное восприятие может быть субъективным, поскольку это неопределенное ощущение надвигающейся опасности [6]. Ощущение страха является основным компонентом тревожности. На сегодняшний день важным становится вопрос изучения особенностей проявления тревожности и эмоционального выгорания у МР в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.

Цель исследования — на основании комплексной оценки уровней тревожности и синдрома профессионального выгорания у медицинских работников COVID-госпиталей разработать меры по профилактике нарушений психического здоровья.

Материалы и методы

Исследование выполнено на кафедре профессиональных болезней и клинической фармакологии им.

заслуженного деятеля науки Российской Федерации, проф. Косарева Владислава Васильевича ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и отделения профпатологии Областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района». Для достижения цели исследования опрос и анализ были проведены среди следующих групп: 1-я группа — МР COVID-госпиталей, оказывающие медицинскую помощь больным COVID-19 (n=201); 2-я группа — МР многопрофильных стационаров, оказывающие медицинскую помощь по своему основному профилю, работающие в «обычном режиме» и периодически, выявляющие пациентов с заболеванием новой коронавирусной инфекции COVID-19 (n=195); 3-я группа — МР амбулаторно-поликлинического звена, оказывающие медицинскую помощь в условиях повышенного эпидемиологического порога по ОРВИ, гриппу и новой коронавирусной инфекции COVID-19 (n=186). В контрольную группу вошли работники инженерно-технических и экономических специальностей, не связанных по профилю деятельности с работой в медицинских организациях (здоровые). Для исследования компонентов ситуативной тревожности у МР применялась методика «Применение интегративного теста тревожности (ИТТ)» [7]. Для исследования синдрома эмоционального выгорания применялся метод диагностики по В.В. Бойко [8].

Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

При статистической обработке достоверность различий определялась при помощи однофакторного дисперсного анализа (ANOVA) с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Dunnet. Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета “Statistica” фирмы “StatSoft” (USA).

Результаты

После обработки результатов анкетирования МР COVID-госпиталей (работающих в «красной зоне»), МР

Таблица / Table 1

Формирование фаз эмоционального выгорания в исследуемых группах медицинских работников
Formation of phases of emotional burnout in the studied groups medical workers

	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	Группа контроля Control group	anova	p1-2	p1-3	p2-3
Общий балл фазы напряжения <i>Total voltage phase score</i>	50,24±0,96 p1-4≤0,001	43,49±1,11 p2-4≤0,001	39,47±0,98 p3-4≤0,001	31,58±0,88	≤0,001	≤0,001	≤0,001	0,041
Общий балл фазы резистентности <i>Total resistance phase score</i>	52,89±0,81 p1-4≤0,001	47,65±0,90 p2-4≤0,001	44,05±1,03 p3-4≤0,001	37,71±0,76	≤0,001	≤0,001	≤0,001	0,051
Общий балл фазы истощения <i>Total exhaustion phase score</i>	47,92±0,95 p1-4≤0,001	44,24±1,21 p2-4≤0,001	38,31±1,01 p3-4=0,005	34,44±1,04	≤0,001	0,098	<0,001	<0,001

Примечание: 1-я группа — медицинские работники COVID-госпиталей (работающие в «красной зоне»); 2-я группа — медицинские работники амбулаторно-поликлинической службы, оказывающие медицинскую помощь в условиях повышенного эпидемического порога по ОРВИ, гриппу и COVID-19; 3-я группа — медицинские работники стационаров, оказывающие медицинскую помощь по своему основному профилю и периодически, выявляющие пациентов с заболеванием COVID-19; 4 группа — группа контроля.

Note: group 1 — medical workers of COVID hospitals (working in the “red zone”); group 2 — medical workers of the outpatient service providing medical care in conditions of an increased epidemic threshold for ARVI, influenza and COVID-19; group 3 — medical workers of hospitals providing medical care in their main profile and periodically, identifying patients with COVID-19 disease; group 4 — control group.

амбулаторно-поликлинической службы, оказывающих медицинскую помощь в условиях повышенного эпидемического порога по ОРВИ, гриппу и COVID-19 и МР стационаров, оказывающих медицинскую помощь по своему основному профилю и периодически, выявляющих пациентов с заболеванием COVID-19, нами проведены оценка и анализ выраженности фаз синдрома эмоционального выгорания.

В табл.1 указано, что при анализе общего балла фазы напряжения определяется его достоверное увеличение в группе МР COVID-госпиталей (работающих в «красной зоне») (p1-4≤0,001), МР многопрофильных стационаров (p3-4≤0,001) и МР амбулаторно-поликлинической службы (p2-4≤0,001) по сравнению с контрольной группой. Выявлено, что общий балл фазы напряжения достоверно повышен у МР COVID-госпиталей (работающих в «красной зоне») по сравнению с МР многопрофильных стационаров (p1-3≤0,001) и МР амбулаторно-поликлинической службы (p1-2≤0,001). В то же время общий балл фазы напряжения у МР многопрофильных стационаров достоверно ниже по сравнению с медицинскими работниками амбулаторно-поликлинической службы (p2-3=0,041).

При анализе общего балла фазы резистентности определяется его достоверное увеличение в группе МР COVID-госпиталей (работающих в «красной зоне») (p1-4≤0,001), МР многопрофильных стационаров (p3-4≤0,001) и МР амбулаторно-поликлинической службы (p2-4≤0,001) по сравнению с контрольной группой. Одновременно выявлено, что общий балл фазы резистентности достоверно повышен у МР COVID-госпиталей

(работающих в «красной зоне») по сравнению с МР многопрофильных стационаров (p1-3≤0,001) и МР амбулаторно-поликлинической службы (p1-2≤0,001). В то же время не было выявлено достоверных различий при сравнении группы МР многопрофильных стационаров и медицинских работников амбулаторно-поликлинической службы (p2-3=0,051).

При оценке общего балла фазы истощения определяется его достоверное увеличение в группе МР COVID-госпиталей (работающих в «красной зоне») (p1-4≤0,001), МР многопрофильных стационаров (p3-4=0,005), МР амбулаторно-поликлинической службы (p2-4≤0,001) по сравнению с контрольной группой. При этом общий балл фазы истощения достоверно повышен у МР COVID-госпиталей (работающих в «красной зоне») по сравнению с МР многопрофильных стационаров (p1-3<0,001), но не было выявлено достоверных различий по сравнению с МР амбулаторно-поликлинической службы (p1-2=0,098). Одновременно общий балл фазы истощения у МР многопрофильных стационаров, достоверно снижен по сравнению с МР амбулаторно-поликлинической службы (p2-3≤0,001).

После обработки результатов анкетирования МР методикой «Применение интегративного теста тревожности (ИТТ)» [7] нами проведены оценка и анализ показателей ситуативной тревожности.

В таблице 2 указано, что по всем компонентам показатели достоверно значимо были выше в группе МР инфекционных госпиталей, оказывающих медицинскую помощь больным новой коронавирусной инфекции

Таблица / Table 2

Показатели компонентов ситуативной тревожности в исследуемых группах медицинских работников
Indicators of the components of situational anxiety in the studied groups medical workers

	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	4-я группа Group 4	anova	p1-2	p1-3	pb2-3
Эмоциональный дискомфорт <i>Emotional Discomfort</i>	5,97±0,12 p11-10≤0,001	4,7±0,10 p2-10≤0,001	3,96±0,12 p3-10=0,399	3,67±0,11	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Астенический компонент <i>Asthenic component</i>	6,25±0,10 p1-10≤0,001	5,32±0,07 p2-10≤0,001	4,91±0,14 p3-10=0,05	3,81±0,12	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Фобический компонент <i>Phobic component</i>	5,60±0,10 p1-10≤0,001	6,26±0,07 p2-10≤0,001	4,28±0,12 p3-10≤0,001	3,51±0,12	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Тревожная оценка перспектив <i>An alarming assessment of the prospects</i>	6,87±0,10 p1-10≤0,001	5,63±0,08 p2-10≤0,001	4,49±0,12 p3-10=0,003	3,88±0,13	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Социальная защита <i>Social protection</i>	6,38±0,11 p1-10≤0,001	5,69±0,14 p2-10≤0,001	4,28±0,11 p3-10=0,003	4,06±0,10	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001
Общий уровень тревожности <i>General level of anxiety</i>	6,22±0,11 p1-10≤0,001	5,34±0,07 p2-10≤0,001	4,18±0,11 p3-10=0,056	3,72±0,12	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001

Примечание: 1-я группа — медицинские работники COVID-госпиталей (работающие в «красной зоне»); 2-я группа — медицинские работники амбулаторно-поликлинической службы, оказывающие медицинскую помощь в условиях повышенного эпидемического порога по ОРВИ, гриппу и COVID-19; 3-я группа — медицинские работники стационаров, оказывающие медицинскую помощь по своему основному профилю и периодически, выявляющие пациентов с заболеванием COVID-19; 4-я группа — группа контроля.

Note: group 1 — medical workers of COVID hospitals (working in the “red zone”); group 2 — medical workers of the outpatient service providing medical care in conditions of an increased epidemic threshold for ARVI, influenza and COVID-19; group 3 — medical workers of hospitals providing medical care in their main profile and periodically, identifying patients with COVID-19 disease; group 4 — control group.

COVID-19 (работающих в «красной зоне») по сравнению с другими исследуемыми группами.

У МР инфекционных госпиталей, оказывающих медицинскую помощь больным новой коронавирусной инфекции COVID-19 (работающих в «красной зоне») преобладает показатель «тревожная оценка перспектив». У МР стационаров, оказывающих медицинскую помощь по своему основному профилю, работающих в «обычном режиме» и периодически, выявляющих пациентов с заболеванием новой коронавирусной инфекции COVID-19 преобладает показатель «социальная защита». У МР амбулаторно-поликлинического звена, оказывающих медицинскую помощь в условиях

повышенного эпидемического порога по ОРВИ, гриппу и новой коронавирусной инфекции COVID-19, преобладает показатель «фобический компонент», отражающий наиболее специфический фактор в структуре тревоги-тревожности.

Обсуждение

Обследованная группа МР COVID-госпиталей, оказывающих медицинскую помощь больным COVID-19, показала достоверно повышенный общий балл фазы напряжения по сравнению с МР многопрофильных стационаров и МР амбулаторно-поликлинической службы. Это может быть связано с тем, что высокий

уровень нагрузки и угроза заражения COVID-19 значительно повышают балл фазы напряжения у МР COVID-госпиталей. Наши данные совпадают с данными других исследований [9–10]. В то же время группа МР амбулаторно-поликлинического звена, оказывающих медицинскую помощь в условиях повышенного эпидемического порога по ОРВИ, гриппу и новой коронавирусной инфекции COVID-19, показала достоверно повышенный общий балл фазы напряжения по сравнению с МР многопрофильных стационаров. Это можно объяснить тем, что в условиях пандемии COVID-19 у медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена многократно увеличилось количество пациентов, следовательно, и нагрузка. Стала широко практиковаться сверхурочная работа. Также медицинские работники амбулаторно-поликлинического звена столкнулись с нехваткой средств индивидуальной защиты (СИЗ). Возникли проблемы в связи с отсутствием возможности быстрого тестирования при появлении симптомов COVID-19 и другие.

Общий балл фазы резистентности достоверно повышен у МР COVID-госпиталей (работающих в «красной зоне») по сравнению с МР многопрофильных стационаров и МР амбулаторно-поликлинической службы. Человек, сознательно или нет, устремляется к психологическому комфорту, к уменьшению давления внешних ситуаций с помощью имеющихся у него средств. В условиях экстремальных нагрузок, физической усталости, эмоционального истощения могут использоваться такие способы защиты, как формализованный контакт с пациентами и отсутствие эмоциональной включенности в работу.

Общий балл фазы истощения достоверно повышен у МР COVID-госпиталей (работающих в «красной зоне») по сравнению с МР многопрофильных стационаров. Это можно объяснить тем, что МР COVID-госпиталей испытывают огромную физическую нагрузку, длительную усталость, высокий риск заражения. Они постоянно сталкиваются с тревогой и другими негативными эмоциями со стороны пациентов и в ряде случаев членов их семей.

По всем компонентам показатели тревожности достоверно значимо были выше в группе МР инфекционных госпиталей, оказывающих медицинскую помощь больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (работающих в «красной зоне»).

У МР инфекционных госпиталей, оказывающих медицинскую помощь больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (работающих в «красной зоне»), преобладает показатель «тревожная оценка перспектив» — проекция страхов не на текущее положение дел, а на перспективу, общая озабоченность будущим на фоне повышенной эмоциональной чувствительности. Энн Римуан, профессор Калифорнийского университета в Лос Анжелесе, пишет: «Это новый вирус, новый для человечества, и никто не знает, к чему он приведет» [11].

У МР стационаров, оказывающих медицинскую помощь по своему основному профилю, работающих в «обычном режиме» и периодически, выявляющих пациентов с заболеванием новой коронавирусной инфекции

COVID-19 преобладает показатель «социальная защита». Факторные нагрузки, по которой и опыт общения с лицами, имеющими по ней повышенные показатели, свидетельствуют о преобладании в структуре тревожности усталости, расстройств сна, вялости и пассивности, быстрой утомляемости.

У МР амбулаторно-поликлинического звена, оказывающих медицинскую помощь в условиях повышенного эпидемического порога по ОРВИ, гриппу и новой коронавирусной инфекции COVID-19 преобладает показатель «фобический компонент», отражающий наиболее специфический фактор в структуре тревоги-тревожности. В картине эмоционального фона с пиком по данной шкале преобладают ощущения непонятной угрозы, неуверенности в себе, собственной бесполезности. Вероятнее всего, это связано с тем, что медицинский персонал амбулаторно-поликлинического звена ежедневно сталкивается с большим количеством необследованных пациентов, которые могут оказаться инфицированными новой коронавирусной инфекцией. По нашему мнению, наряду с высоким уровнем профессиональной нагрузки, это усиливает страх и беспокойство в данной группе медицинских работников. МР амбулаторно-поликлинического звена могут опасаться за собственное здоровье и здоровье членов своей семьи. Принятые меры контроля так же могут усилить «фобический компонент» у МР амбулаторно-поликлинического звена, оказывающих медицинскую помощь в условиях повышенного эпидемического порога по ОРВИ, гриппу и новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Полученные результаты позволяют нам предложить меры по профилактике нарушений психического здоровья у медицинских работников в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. К ним можно отнести социально-психологические и профессионально-организационные меры. В первую группу профилактических мер входят предоставление средствами массовой информации сведений о сложностях работы в COVID-госпиталях. Поддержка со стороны администрации лечебного учреждения, коллег и семьи также является эффективными мерами профилактики. Во вторую группу входят соблюдение правил организации труда и отдыха, возможность получения психологических тренингов и дополнительного образования, свободный доступ к средствам индивидуальной защиты, возможность отдельного проживания при риске заражения семьи, наличие времени и места для отдыха, организация питания и связи с близкими при дежурном графике, возможность отказаться от работы с инфицированными пациентами.

Выводы

1. При исследовании фаз эмоционального выгорания выявлено, что у медицинских работников COVID-госпиталей (работающих в «красной зоне») достоверно более высокие баллы фазы напряжения и резистентности по сравнению с медицинскими работниками многопрофильных стационаров и по сравнению с медицинскими работниками амбулаторно-поликлинической службы.

2. При исследовании тревожности по всем компонентам показатели достоверно значимо были выше в группе

медицинских работников COVID-госпиталей (работающих в «красной зоне») по сравнению с медицинскими работниками многопрофильных стационаров и медицинскими работниками амбулаторно-поликлинической службы.

3. К профилактике нарушений психического здоровья у медицинских работников в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 можно отнести социально-психологические и профессионально-организационные.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
2. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, Tracey I, Wessely S, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(6):547-560. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30168-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30168-1)
3. Wu Y, Wang J, Luo C, Hu S, Lin X, et al. A Comparison of Burnout Frequency Among Oncology Physicians and Nurses Working on the Frontline and Usual Wards During the COVID-19 Epidemic in Wuhan, China. *J Pain Symptom Manage*. 2020;60(1):e60-e65. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.04.008>
4. Matsuo T, Kobayashi D, Taki F, Sakamoto F, Uehara Y, et al. Prevalence of Health Care Worker Burnout During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Japan. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2017271. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17271>
5. Khalafallah AM, Lam S, Gami A, Dornbos DL, Sivakumar W, et al. A national survey on the impact of the COVID-19 pandemic upon burnout and career satisfaction among neurosurgery residents. *J Clin Neurosci*. 2020;80:137-142. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.08.012>
6. Прихожан А.М. Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика. М.; 2000. Prihozhan A.M. *Anxiety in children and adolescents: psychological nature and age dynamics*. Moscow; 2000. (In Russ.)
7. Бизюк А.П., Вассерман Л.И., Иовлев Б.В. Применение интегративного теста тревожности (ИТТ): новая медицинская технология. СПб.: СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2005. Bizyuk A.P., Wasserman L.I., Iovlev B.V. *The use of an integrative anxiety test (ITT): a new medical technology*. St. Petersburg: SPbNIPNI n.a. V.M. Bekhterev; 2005. (In Russ.)
8. Бойко В.В. Психоэнергетика эмоций. СПб.: Питер, 2008. Boyko V.V. *Psychoenergetics of emotions*. St. Petersburg: Peter; 2008. (In Russ.)
9. Kisely S, Warren N, McMahon L, Dalais C, Henry I, Siskind D. Occurrence, prevention, and management of the psychological effects of emerging virus outbreaks on healthcare workers: rapid review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;369:m1642. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1642>
10. Петриков С.С., Холмогорова А.Б., Суроегина А.Ю., Микита О.Ю., Рой А.П., Рахманова А.А. Профессиональное выгорание, симптомы эмоционального неблагополучия и дис-тресса у медицинских работников во время эпидемии COVID-19. *Консультативная психология и психотерапия*. 2020;28(2):8—45. Petrikov S.S., Kholmogorova A.B., Suroegina A.Yu., Mikita O.Yu., Roy A.P., Rakhmanova A.A. Professional Burnout, Symptoms of Emotional Disorders and Distress among Healthcare Professionals during the COVID-19 Epidemic. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya [Counseling Psychology and Psychotherapy]*. 2020;28(2):8—45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17759/cpp.2020280202>
11. Kristof N. Let's Remember That the Coronavirus Is Still a Mystery. *The New York Times*. 2020; 20 May. <https://www.nytimes.com/2020/05/20/opinion/us-coronavirus-reopening.html>

Информация об авторах

Стрижаков Леонид Александрович, д.м.н., профессор, руководитель Центра профессиональной патологии Минздрава России, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; strizhakov76@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2291-6453>.

Бабанов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии им. з. д. н. РФ, профессора Косарева В.В., Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; s.a.babanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1667-737X>.

Винников Денис Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательской лаборатории здоровья и окружающей среды Казахского национального университета имени Аль-Фараби, Алматы, Казахстан; denisvinnikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0991-6237>.

Information about the authors

Leonid A. Strizhakov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Center for Occupational Pathology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, First Moscow State Medical University. I.M. Sechenov, Moscow, Russia; strizhakov76@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2291-6453>.

Sergey A. Babanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology. z.d.s. RF, professor Kosarev V.V., Samara State Medical University, Samara, Russia; s.a.babanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1667-737X>.

Denis V. Vinnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Health and the Environment, Almaty, Kazakhstan; denisvinnikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0991-6237>

Natalya A. Ostryakova, Resident of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after A.I. z.d.s. RF, professor Kosarev V.V., Samara State Medical University, Samara, Russia; kosm-90@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5459-691X>.

Острякова Наталья Александровна, ординатор кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии им. з.д.н. РФ, профессора Косарева В.В., Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; kosm-90@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5459-691X>.

Агаркова Анна Сергеевна, лаборант профессиональных болезней и клинической фармакологии им. з.д.н. РФ, профессора Косарева В.В., Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; medsamara@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4065-5875>.

Вклад авторов:

Бабанов С.А., Острякова Н.А. — концепция и дизайн исследования;

Острякова Н.А., Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., Д.В. Винников — сбор и обработка данных;

Д.В. Винников, Острякова Н.А., Стрижаков Л.А., Бабанов С.А., Агаркова А.С. — написание текста;

Стрижаков Л.А., Бабанов С.А., Д.В. Винников, Острякова Н.А., Агаркова А.С. — редактирование.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anna S. Agarkova, Laboratory assistant of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology named after A.I. z.d.s. RF, professor Kosarev V.V., Samara State Medical University, Samara, Russia; medsamara@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4065-5875>.

Authors' contribution:

Babanov S.A., Ostryakova N.A. — the concept and design of the study;

Ostryakova N.A., Babanov S.A., Strizhakov L.A., Vinnikov D.V. — data collection and processing;

Vinnikov D.V., Ostryakova N.A., Strizhakov L.A., Babanov S.A., Agarkova A.S. — writing the text;

Strizhakov L.A., Babanov S.A., Vinnikov D.V., Ostryakova N.A., Agarkova A.S. — editing.

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 24.06.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 03.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 06.10.2022

Обзор
УДК 616.5-002.73: 616.8-07
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-119-124>

Роль фактора роста нервов (NGF) в патогенезе лепры

А.В. Луценко^{1,2}, Л.В. Сароянц^{1,3}

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Россия

³Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Людмила Валентиновна Сароянц, luda_saroyants@mail.ru

Аннотация. Лепра — хроническое инфекционное заболевание, вызываемое *M. leprae*, с преимущественным поражением кожи и периферической нервной системы. В настоящее время лепра в основном диагностируется клиницистами с использованием бактериоскопических исследований скарификатов и биопсии кожи. Однако разработка и применение новых диагностических критериев, особенно связанных с повреждением нервных волокон, остается актуальной задачей современной лепрологии. В настоящем обзоре рассмотрена важная роль нейротрофического фактора (фактор роста нервов, NGF) в патогенезе поражения нервной системы при лепре, установлена взаимосвязь уровней NGF с формами заболевания. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, поиск проводился по базам данных “Scopus”, “PubMed”, “Web of Science”, “eLIBRARY”.

Ключевые слова: лепра, обзор, *Mycobacterium leprae*, фактор роста нервов, нейротрофины, шванновские клетки.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Луценко А.В., Сароянц Л.В. Роль фактора роста нервов (NGF) в патогенезе лепры. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):119-124. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-119-124

The role of nerve growth factor (NGF) in the pathogenesis of leprosy

A.V. Lutsenko^{1,2}, L.V. Saroyants^{1,3}

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Technical University, Astrakhan, Russia

³Astrakhan State University, Astrakhan, Russia

Corresponding author: Liudmila V. Saroyants, luda_saroyants@mail.ru

Abstract. Leprosy is a chronic infectious disease caused by *M. leprae* with a primary lesion of the skin and peripheral nervous system. Currently, clinicians using bacterioscopic studies of scarification and skin biopsy mainly diagnose leprosy. However, the development and application of new diagnostic criteria, especially those associated with damage to nerve fibers, remains an urgent task of modern leprology. This review considers the important role of neurotrophic factor (nerve growth factor, NGF) in the pathogenesis of nervous system damage in leprosy and establishes the relationship between NGF levels and forms of the disease. The review includes data from foreign and domestic articles; the search was carried out using the “Scopus”, “PubMed”, “Web of Science”, “eLIBRARY” databases.

Keywords: leprosy, *Mycobacterium leprae*, nerve growth factor, neurotrophins, Schwann cells

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Lutsenko A.V., Saroyants L.V. The role of nerve growth factor (NGF) in the pathogenesis of leprosy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(1):119-124. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-119-124

Особенности иммунного ответа при поражении нервной системы возбудителем лепры *Mycobacterium leprae* (введение)

Лепра — хроническое инфекционное заболевание, вызываемое *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), характеризующееся разнообразными по клиническим проявлениям поражениями кожи, слизистых верхних дыхательных путей, периферической нервной системы, костно-мышечного аппарата и внутренних органов [1, 2]. В основе современной классификации лепры, по Ридли-Джоплингу, лежит деление больных в зависимости от состояния их иммунологической реактивности по отношению к *M. leprae*, отражающейся в клинических проявлениях, а

также в данных гистопатологических, бактериоскопических и иммунобиологических исследованиях. Лепрозный процесс рассматривается как непрерывный спектр иммунопатологических изменений между туберкулоидным и лепроматозным типами лепры, называемыми полярными типами, с выделением трёх пограничных и недифференцированной форм [3, 4]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пришла к заключению о необходимости клинической классификации в зависимости от бактериологической нагрузки и предложила выделять многобактериальную лепру (МБ) и малобактериальную лепру (РВ) [2]. При РВ форме заболевания возникает интенсивный клеточно-опосредованный иммунный ответ,

предотвращающий пролиферацию микобактерий в отличие от МВ-лепры, при которой иммунный ответ напротив способствуют диссеминации возбудителя в фагосомах макрофагов. При пограничных формах у пациентов выявляются иммунологические и гистопатологические характеристики, приближающиеся к полярным формам заболевания [5]. Одним из наиболее серьезных и тяжелых клинических осложнений лепрозного процесса является нарушение функции периферической нервной системы [6]. Лепра является наиболее частой причиной нетравматической невропатии и представляет классический пример инфекционного нейродегенеративного заболевания периферической нервной системы. *M. leprae* потенциально может инфицировать шванновские клетки в периферической нервной системе и вызывать расстройство сенсорных, моторных и вегетативных нервных функций [7]. Степень инвалидизации больного лепрой классифицируют как 0-ю степень (нарушения чувствительности не обнаруживают, деформацию стоп, кистей и глаз не видно), 1-ю степень (появляется расстройство чувствительности без деформации стоп, кистей или выраженных нарушений зрения) и 2-ю степень (с необратимыми неврологическими повреждениями) [8]. Многочисленные исследования доказывают, что более четверти пациентов с лепрой имеют ту или иную степень инвалидности, а около половины этих пациентов имеют инвалидность, связанную с серьезными деформациями конечностей [3, 6, 9–11].

Поражение нервных клеток при лепре является результатом демиелинизации периферических нервных клеток. Возникшая невропатия, вызванная локализацией микобактерий лепры в нервных окончаниях и шванновских клетках, индуцирует ответ, опосредованный макрофагами и другими клетками, и в конечном итоге приводит к иммуноопосредованным поражениям [12, 13]. Одной из стратегий выявления ранней дисфункции периферических нервов при лепре является распознавание поведения шванновских клеток посредством изменения маркеров синтеза миелиновой оболочки. Когда шванновские клетки сталкиваются с повреждением, в качестве автономного защитного механизма они восстанавливают состояние посредством ремиелинизации. На этот процесс, в частности, влияют такие факторы, как нейротрофины.

Биологические аспекты и механизмы действия фактора роста нервов (NGF)

Нейротрофины — группа близкородственных полипептидов, стимулирующих и контролирующих нейрогенез в центральной и периферической нервной системе [14–16]. Нейротрофины млекопитающих включают четыре основных нейротрофических фактора (фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4 (NT-4)), схожие по химической структуре, но различающиеся по принципу действия [17]. К настоящему моменту наиболее изученным представителем семейства нейротрофинов является фактор роста нервов (NGF). По современным представлениям, это секретируемый димерный белок с молекулярным весом 26 кДа, содержащий 118 аминокислотных остатков [17–19]. Впервые фактор роста нервов

был описан R. Levi-Montalcini, а затем показана его ключевая роль в дифференцировке, созревании и сохранении целостности симпатических и сенсорных нейронов [20].

Известно, что протеолитические реакции способствуют синтезу зрелых молекул NGF из их предшественников пронеитрофинов (proNGF), также обладающих биологической активностью. В то время как зрелые нейротрофины способствуют выживанию нейронов, пронеитрофины оказывают противоположное, проапоптотическое действие [21].

Рецепторы NGF играют важную роль в модуляции болевого сигнала при различных физиологических и патологических состояниях, а генетические и метаболические особенности (например, при диабете,) способствуют специфической активности пронеитрофинов (proNGF) в эффекторных клетках или нейронах [22].

NGF играет важную роль в развитии и поддержании клеточных фенотипов в периферической нервной системе, а также в сохранении целостности холинергических нервов в центральной нервной системе [23]. NGF эндогенно продуцируется во время развития и созревания несколькими типами клеток, включая нейроны, шванновские клетки, олигодендроциты, лимфоциты, тучные клетки, макрофаги, кератиноциты и фибробласты. Его основной функцией в нервной системе является участие в воспалительных процессах и иммунных реакциях [24]. Шванновские клетки продуцируют NGF в ответ на дегенерацию аксонов. NGF препятствует поражению шванновских клеток, то есть низкий уровень данного фактора может способствовать развитию невропатии [25]. Однако в то время, как уровни NGF резко снижены в пораженных нервных стволах у больных с нейропатическими поражениями, у больных с хронической кожной гипералгезией наблюдается локальное повышение уровней NGF [25]. Концентрация NGF увеличивается во время воспалительных процессов в тканях, вызывая гипералгезию за счёт прямой активации ноцицепторов, что приводит к активации центральной нервной системы и нейрогенному воспалению [26]. В свою очередь, этот процесс приводит к высвобождению гистамина и увеличению количества тучных клеток и других клеток иммунной системы. Воспалительный отёк может вызывать дегенерацию нервных волокон. Показана положительная корреляция между уровнями NGF, NGF-R (рецептор нейротрофинов LINGFR или p75) и TGF- β (трансформирующий фактор роста). Это свидетельствует о синергических свойствах вышеперечисленных факторов, препятствующих уязвимости тканей при повреждении нервов [27]. Получены данные о том, что NGF восстанавливает чувствительность и оказывает пролиферативное и антиапоптотическое действие на кератиноциты и эндотелиальные клетки, способствует восстановлению болевой чувствительности и, соответственно, предотвращает развитие трофических язв, связанных с потерей ноцицепции [12, 25]. Установлено, что NGF участвуют в регулировании формирования и заживления тканей. При заживлении тканей NGF активирует процессы, связанные с восстановлением иннервации [27, 28], стимулирует миграцию фибробластов, а также оказывает пролиферативное и антиапоптотическое действие на кератиноциты и эндотелиальные клетки [29, 30]. Более того, NGF играет двойную роль в

выживании и гибели нейронов [31–33]. Исследования показали, что нейротрофины и их рецепторы, в том числе и NGF, широко экспрессируются в тканях скелета, участвуют в хондрогенезе, остеобластогенезе и остеокластогенезе, а также в регуляции процессов формирования и заживления тканей [34].

Повреждение периферического нерва или любое патологическое состояние, вызывающее разрыв между органом-мишенью и телом нервной клетки, действует как сигнал, побуждающий ненервные клеточные популяции (например, фибробласты) продуцировать NGF. Индукция синтеза NGF в этих клетках также модулируется цитокинами, которые проникают в место повреждения нерва, где инициируется регенерация нерва [35]. Кроме того, было показано, что NGF играет важную роль в воздействии на специфические реакции на повреждение посредством провоспалительного воздействия на нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и Т-лимфоциты [36]. Взаимодействия NGF в тканевом микроокружении сложны, и его связь с TNF- α , который может индуцировать апоптоз в шванновских клетках путем связывания со специфическими рецепторами смерти, может приводить к антагонистическим эффектам. Это связано с тем, что NGF может активировать сигналы выживания в клетке-мишени. Один и тот же цитокин может оказывать антагонистическое действие в зависимости от его взаимодействия со специфическими рецепторами, а внутриклеточный каскад активируется после активации этих рецепторов [37]. Это подтверждает предположение о том, что NGF играет решающую роль в процессе миелинизации шванновских клеток в периферической нервной системе.

Взаимосвязь NGF с другими факторами роста

Фактор некроза опухоли (TNF- α) взаимодействуя с NGF индуцирует дифференцировку и созревание нейронов [38]. Была обнаружена связь между фактором роста нервов (NGF) и трансформирующим фактором роста (TGF- β) в глиальных клетках крыс и мышей с травмами позвоночника [27]. Аналогичные предположения высказаны при исследовании системных заболеваний (например, диабет и остеоартрит). В работе Facet с соавт. [39] показано, что действие фактора роста нервов связано с трансмембранным рецептором TrkA присутствующим в субэпидермальных волокнах кожи. Второй рецептор p75, названный так по молекулярной массе 75 кД, — также трансмембранный, но с другим механизмом действия. Он реагирует на гибель нейрона, то есть на нейродегенерацию. Взаимодействия NGF, как и других нейротрофинов, с этими рецепторами и определяют в значительной степени судьбу нейрона. По всей видимости, NGF действует как нейротрофный мессенджер, и его уровень регулируется иннервирующими нейронами [20]. Также установлено, что нервные окончания не затрагиваются, а присутствие NGF в кератиноцитах коррелирует с недостаточной чувствительностью к температуре. Использование антител NGF эффективно при лечении гипералгезии у пациентов с невропатией и поражениями нервных окончаний. Кроме того, физиологические комбинации NGF, NT-3 и нейротрофический фактор линии глиальных клеток могут способствовать восстановлению гомеостаза. Таким

образом они могут быть использованы при лечении невропатической боли [25].

Все это доказывает, что NGF может играть ключевую роль в патогенезе поражения нервной системы при лепре. Известно, что при лепроматозной и туберкулоидной лепре регистрируются различные уровни NGF, более высокий для лепроматозной формы, а низкий — для туберкулоидной формы заболевания [40]. При лепроматозной форме лепры иммунокрашивание образцов поврежденных тканей регистрирует значительные уровни NGF, что свидетельствует о более крупном и диффузном очаге поражения нервной системы [41, 42]. Annand P et al. выяснили, что именно низкие значения NGF способствовали отсутствию NGF-зависимых ноцицептивных волокон в поврежденной коже больных лепрой [43]. Исследование Antunes et al. [9] показало, что у пациентов при туберкулоидной форме лепры уровень иммуоэкспрессии NGF-R был ниже в нервных волокнах и шванновских клетках по сравнению с контролем. Авторы выяснили, что явление гипестезии связано с пониженной экспрессией NGF-R и гликопротеина-P (PGP). При изучении взаимосвязи между клиническими формами лепры и эпизодами неврита было обнаружено, что у пациентов с пограничной формой лепры вероятность развития неврита в 2,69 раза выше, чем у пациентов с лепроматозной формой заболевания [44].

Местный клеточный иммунитет способен противостоять бактериальным инфекциям, однако воспаление может привести к необратимому повреждению тканей. Так, повреждение нервов происходит примерно в 10% случаев у больных малобацилярной лепрой, 40% больных с многобацилярной лепрой и особенно остро протекает у больных с реактивными состояниями [45, 46].

Более высокие уровни NGF связаны с лепроматозными формами, а повышенная экспрессия NGF стимулирует экспрессию TGF- β (трансформирующий ростовый фактор), что снижает повреждение тканей в результате повреждения нервов. TGF- β является противовоспалительным агентом при восстановлении тканей при регенерации нервов и тканей [27, 47]. Более высокая экспрессия TGF- β у больных лепроматозной формой заболевания связана с более высокой частотой апоптоза в очагах поражения, особенно в шванновских клетках [48, 49].

Стратегия исследований для определения поражения периферических нервов на начальной стадии у больных лепрой должна заключаться в поиске маркеров, которые можно использовать в качестве диагностического инструмента для выявления раннего повреждения нерва. Таким маркером может стать определение концентрации NGF. И хотя NGF сам по себе не участвует в формировании миелина, для этого требуются другие факторы, такие как аксональные сигналы и активация TrkA. Было показано, что NGF может регулировать процесс миелинизации с противоположным эффектом между шванновскими клетками и олигодендроцитами посредством аксональных сигналов [50]. При повышении концентрации NGF в крови посылался аксональный сигнал. Аксональные сигналы, которые контролируют центральную миелинизацию, вероятно, очень похожи на те, которые контролируют периферическую миелинизацию. Кроме

того, с использованием ROC анализа было определено пороговое значение NGF, с помощью которого можно выявить раннюю инвалидизацию у пациентов с МВ-лепрой [51].

Заключение

Таким образом, исследования, анализирующие пациентов с различными клиническими формами лепры и различными реактивными состояниями (например, узловатая эритема), могут помочь лучше понять взаимосвязь между NGF и иммунным ответом, а также другими факторами, способствующими защите и регенерации нервов. Дальнейший анализ уровней NGF в тканях и крови

между цитокинами и иммунным ответом важен для лучшего понимания участия фактора роста нервов в патофизиологии лепры и других неврологических поражениях. Определение пороговых значений NGF будет способствовать раннему выявлению процесса повреждения нервов, когда ещё возможна их регенерация.

Работа выполнена в рамках государственных заданий Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка методов диагностики и лечения лепрозной инфекции на основе принципов персонализированной медицины» и «Влияние социальной и медицинской реабилитации на повышение качества жизни больных лепрой»

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кубанов А.А., Абрамова Т.В., Мураховская Е.К., Ласачко В. А. Современный взгляд на лепру. *Лечащий Врач*. 2018;5:48.
2. Kubanov A.A., Abramova T.V., Murakhovskaya Ye.K., Lasachko V. A. Sovremennyy vzglyad na lepru. *Lechashchiy Vrach*. 2018;5:48. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35112483
3. *Руководство по диагностике, лечению и профилактике лепры*. Женева: ВОЗ; 2018.
4. *Rukovodstvo po diagnostike, lecheniyu i profilaktike lepry*. Zheneva: VOZ; 2018. (In Russ.).
5. Ridley DS, Jopling WH. A classification of leprosy for research purposes. *Lepr Rev*. 1962;33:119-28. <https://doi.org/10.5935/0305-7518.19620014>
6. Chaitanya VS, Cuello L, Das M, Sudharsan A, Ganesan P, et al. Analysis of a novel multiplex polymerase chain reaction assay as a sensitive tool for the diagnosis of indeterminate and tuberculoid forms of leprosy. *Int J Mycobacteriol*. 2017;6(1):1-8. <https://doi.org/10.4103/2212-5531.201885>
7. de Sousa JR, Sotto MN, Simões Quaresma JA. Leprosy As a Complex Infection: Breakdown of the Th1 and Th2 Immune Paradigm in the Immunopathogenesis of the Disease. *Front Immunol*. 2017;8:1635. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01635>
8. Gonçalves SD, Sampaio RF, Antunes CM. Fatores preditivos de incapacidades em pacientes com hanseníase [Predictive factors of disability in patients with leprosy]. *Rev Saude Publica*. 2009;43(2):267-74. (In Portuguese). <https://doi.org/10.1590/s0034-89102009000200007>
9. Barker LP. Mycobacterium leprae interactions with the host cell: recent advances. *Indian J Med Res*. 2006;123(6):748-59. PMID: 16885596.
10. Noor SM, Paracha MM, Ali Z, Rauf A. Frequency of disabilities in newly diagnosed patients of leprosy presenting to Lady Reading Hospital, Peshawar. *Ann Pak Inst Med Sci*. 2010;6(4):210-213.
11. Antunes SL, Chimelli LM, Rabello ET, Valentim VC, Corte-Real S, et al. An immunohistochemical, clinical and electroneuromyographic correlative study of the neural markers in the neuritic form of leprosy. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(8):1071-81. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006000800010>
12. Pardillo FE, Fajardo TT, Abalos RM, Scollard D, Gelber RH. Methods for the classification of leprosy for treatment purposes. *Clin Infect Dis*. 2007;44(8):1096-9. <https://doi.org/10.1086/512809>
13. Aarão TL, Esteves NR, Esteves N, Soares LP, Pinto Dda S, et al. Relationship between growth factors and its implication in the pathogenesis of leprosy. *Microb Pathog*. 2014;77:66-72. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2014.10.005>
14. Chang DS, Hsu E, Hottinger DG, Cohen SP. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *J Pain Res*. 2016;9:373-83. <https://doi.org/10.2147/JPR.S89061>
15. Michellin LB, Barreto JA, Marciano LH, Lara FA, Nogueira ME, et al. Leprosy patients: neurotrophic factors and axonal markers in skin lesions. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(4):281-6. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2012000400012>
16. Khan N, Smith MT. Neurotrophins and Neuropathic Pain: Role in Pathobiology. *Molecules*. 2015;20(6):10657-88. <https://doi.org/10.3390/molecules200610657>
17. Hallböök F. Evolution of the vertebrate neurotrophin and Trk receptor gene families. *Curr Opin Neurobiol*. 1999;9(5):616-21. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)00011-2](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(99)00011-2)
18. Ibáñez CF. Emerging themes in structural biology of neurotrophic factors. *Trends Neurosci*. 1998;21(10):438-44. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(98\)01266-1](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(98)01266-1)
19. Skaper SD. Neurotrophic Factors: An Overview. *Methods Mol Biol*. 2018;1727:1-17. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_1
20. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Ланда И.В. Фактор роста нервов (NGF) и его роль в условиях нормы и патологии. *Успехи физиологических наук*. 2019;50(4):64-80.
21. Kuznik B.I., Davydov S.O., Landa I.V. Nerves growth factor (NGF) and its role in normal and pathology conditions. *Progress in physiological science*. 2019;50(4):64-80. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S0301179819040052>
22. Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Трошина А.А., Гуляева Н.В. Фактор роста нервов у пациентов с возрастной катарактой. *Офтальмохирургия*. 2020;3:40-44.
23. Shpak A.A., Gekht A.B., Druzhkova T.A., Troshina A.A., Gulyayeva N.V. Nerve growth factor in patients with age-related cataract. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2020;3:40-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-3-40-44>
24. Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, Petrelli L, Leon A. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokinine. *Trends Neurosci*. 1996;19(11):514-20. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(96\)10058-8](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(96)10058-8)
25. Ioannou MS, Fahnestock M. ProNGF, but Not NGF, Switches from Neurotrophic to Apoptotic Activity in Response to Reductions in TrkA Receptor Levels. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):599. <https://doi.org/10.3390/ijms18030599>
26. Aloe L, Rocco ML, Balzamino BO, Micera A. Nerve Growth

- Factor: A Focus on Neuroscience and Therapy. *Curr Neuroparmacol*. 2015;13(3):294-303.
<https://doi.org/10.2174/1570159x13666150403231920>
23. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med*. 2012;10:239.
<https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-239>
 24. Lambiase A, Bracci-Laudiero L, Bonini S, Bonini S, Starace G, et al. Human CD4+ T cell clones produce and release nerve growth factor and express high-affinity nerve growth factor receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(3):408-14.
[https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70256-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70256-2)
 25. Anand P. Neurotrophic factors and their receptors in human sensory neuropathies. *Prog Brain Res*. 2004;146:477-92.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)46030-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)46030-5)
 26. Wang H, Wang R, Thrimawithana T, Little PJ, Xu J, et al. The nerve growth factor signaling and its potential as therapeutic target for glaucoma. *Biomed Res Int*. 2014;2014:759473.
<https://doi.org/10.1155/2014/759473>
 27. Yu G, Fahnestock M. Differential expression of nerve growth factor transcripts in glia and neurons and their regulation by transforming growth factor-beta1. *Brain Res Mol Brain Res*. 2002;105(1-2):115-25.
[https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(02\)00399-6](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(02)00399-6)
 28. Harsum S, Clarke JD, Martin P. A reciprocal relationship between cutaneous nerves and repairing skin wounds in the developing chick embryo. *Dev Biol*. 2001;238(1):27-39.
<https://doi.org/10.1006/dbio.2001.0395>
 29. Ching YH, Sutton TL, Pierpont YN, Robson MC, Payne WG. The use of growth factors and other humoral agents to accelerate and enhance burn wound healing. *Eplasty*. 2011;11:e41. PMID: 22084646; PMCID: PMC3212033.
 30. Pincelli C. Nerve growth factor and keratinocytes: a role in psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2000;10(2):85-90. PMID: 10694304.
 31. Choi S, Friedman WJ. Interleukin-1 β enhances neuronal vulnerability to proNGF-mediated apoptosis by increasing surface expression of p75(NTR) and sortilin. *Neuroscience*. 2014;257:11-9.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.10.058>
 32. Datta-Mitra A, Kundu-Raychaudhuri S, Mitra A, Raychaudhuri SP. Cross talk between neuroregulatory molecule and monocyte: nerve growth factor activates the inflammasome. *PLoS One*. 2015;10(4):e0121626.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121626>
 33. Mohamed R, Coucha M, Elshaer SL, Artham S, Lemtalsi T, El-Remessy AB. Inducible overexpression of endothelial proNGF as a mouse model to study microvascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(3):746-757.
<https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2017.12.023>
 34. Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat*. 1999;194 (Pt 1):1-14.
<https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1999.19410001.x>
 35. Bedi A, Maak T, Walsh C, Rodeo SA, Grande D, et al. Cytokines in rotator cuff degeneration and repair. *J Shoulder Elbow Surg*. 2012;21(2):218-27.
<https://doi.org/10.1016/j.jse.2011.09.020>
 36. Santambrogio L, Benedetti M, Chao MV, Muzaffar R, Kulig K, et al. Nerve growth factor production by lymphocytes. *J Immunol*. 1994;153(10):4488-95. PMID: 7963523.
 37. Chan JR, Watkins TA, Cosgaya JM, Zhang C, Chen L, et al. NGF controls axonal receptivity to myelination by Schwann cells or oligodendrocytes. *Neuron*. 2004;43(2):183-91.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.06.024>
 38. Takei Y, Laskey R. Interpreting crosstalk between TNF-alpha and NGF: potential implications for disease. *Trends Mol Med*. 2008 Sep;14(9):381-8. doi: 10.1016/j.molmed.2008.07.002. Epub 2008 Aug 6. PMID: 18693138.
 39. Facer P, Mann D, Mathur R, Pandya S, Ladiwala U, et al. Do nerve growth factor-related mechanisms contribute to loss of cutaneous nociception in leprosy? *Pain*. 2000;85(1-2):231-238.
[https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(99\)00273-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(99)00273-0)
 40. Aarão TLS, de Sousa JR, Falcão ASC, Falcão LFM, Quaresma JAS. Nerve Growth Factor and Pathogenesis of Leprosy: Review and Update. *Front Immunol*. 2018;9:939.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00939>
 41. Ooi WW, Srinivasan J. Leprosy and the peripheral nervous system: basic and clinical aspects. *Muscle Nerve*. 2004;30(4):393-409.
<https://doi.org/10.1002/mus.20113>
 42. Saunderson P. The epidemiology of reactions and nerve damage. *Lepr Rev*. 2000;71 Suppl:S106-10.
<https://doi.org/10.5935/0305-7518.20000079>
 43. Anand P, Pandya S, Ladiwala U, Singhal B, Sinicropi DV, Williams-Chestnut RE. Depletion of nerve growth factor in leprosy. *Lancet*. 1994;344(8915):129-30.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)91316-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91316-1)
 44. Richardus JH, Nicholls PG, Croft RP, Withington SG, Smith WC. Incidence of acute nerve function impairment and reactions in leprosy: a prospective cohort analysis after 5 years of follow-up. *Int J Epidemiol*. 2004;33(2):337-43.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyg225>
 45. Schreuder PA. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control program of three provinces in northeastern Thailand, 1987-1995 [correction of 1978-1995]. III. Neural and other impairments. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1998;66(2):170-81. Erratum in: *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1998;66(4):following 609. PMID: 9728449.
 46. Rose P, Waters MF. Reversal reactions in leprosy and their management. *Lepr Rev*. 1991;62(2):113-21.
<https://doi.org/10.5935/0305-7518.19910013>
 47. Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP, Weltman H, Farber EM. Effect of nerve growth factor on endothelial cell biology: proliferation and adherence molecule expression on human dermal microvascular endothelial cells. *Arch Dermatol Res*. 2001;293(6):291-5.
<https://doi.org/10.1007/s004030100224>
 48. Spierings E, De Boer T, Zulianello L, Ottenhoff TH. The role of Schwann cells, T cells and Mycobacterium leprae in the immunopathogenesis of nerve damage in leprosy. *Lepr Rev*. 2000;71 Suppl:S121-9. PMID: 11201869.
 49. Oliveira RB, Sampaio EP, Aarestrup F, Teles RM, Silva TP, et al. Cytokines and Mycobacterium leprae induce apoptosis in human Schwann cells. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(10):882-90.
<https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000182982.09978.66>
 50. Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(3):272-80.
[https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00208-7](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00208-7)
 51. Widasmara D, Menaldi SL, Turchan A. Evaluation of nerve growth factor serum level for early detection of leprosy disability. *Pan Afr Med J*. 2020;37:145.
<https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.145.15213>

Информация об авторах

Луценко Анна Викторовна, к.б.н., научный сотрудник отдела по изучению лепры, ассистент кафедры «Клиническая иммунология с курсом последипломного образования», Астраханский государственный медицинский университет; доцент кафедры «Прикладная биология и микробиология», Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Россия; ahrapova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8423-3351>.

Сароянц Людмила Валентиновна, д.м.н., заведующая отделом по изучению лепры, Астраханский государственный медицинский университет; профессор кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия; luda_saroyants@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4426-3860>.

Вклад авторов:

Луценко А.В. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Сароянц Л.В. – написание и редактирование текста и утверждение финального варианта статьи.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Anna V. Lutsenko, Cand. Sci. (Biol.), Researcher of the Leprosy Department, Astrakhan State Medical University, Assistant of the Department "Clinical immunology with a course of postgraduate education", Astrakhan State Medical University, Associate Professor of the Department of Applied Biology and Microbiology, Astrakhan State Technical University, Astrakhan, Russia; ahrapova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8423-3351>.

Liudmila V. Saroyants, Dr. Sci. (Med.), Head of the Leprosy Department, Astrakhan State Medical University, and Professor of the Department of Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine, Astrakhan State University, Astrakhan, Russia; ahrapova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8423-3351>.

Authors' contribution:

A.V. Lutsenko – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

L.V. Saroyants – writing and editing the text and approval of the final version of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 19.09.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 26.09.2022

Принята к публикации / Accepted: 27.10.2022

Оригинальная статья

УДК 612.017.11:616.1-089.168.1-06

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-125-134>

Адаптивный иммунный ответ у пациентов с атеросклерозом до и после коронарного шунтирования

И.Ф. Шлык¹, Л.П. Сизякина¹, И.В. Евсегнеева², С.В. Шлык¹, Д.Ю. Беседина¹, И.В. Макаrchук¹

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Шлык Ирина Федоровна, sushkinaif@mail.ru

Аннотация. Цель: оценить изменения иммунного статуса до и после проведения коронарного шунтирования. **Материалы и методы:** включены 70 пациентов мужского пола с коронарным атеросклерозом (I группа) и 30 добровольцев (II группа) без признаков ИБС, сопоставимых по возрасту с I группой. Исследование показателей иммунитета проводили до операции, через 4–5, 9–10 и 28–30 суток методом фенотипирования популяций CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD25⁺, CD3⁺CD45⁺, CD3⁺CD95⁺, CD4⁺CD25⁺, CD4⁺CD154⁺, CD19⁺, CD19⁺CD40⁺. Уровни Ig A, M, G оценивали методом радиальной иммунодиффузии в геле. Для определения циркулирующих иммунных комплексов применяли метод преципитации сыворотки в полиэтиленгликоле. Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Статистическая значимость считалась достоверной при $p < 0,05$. **Результаты:** у пациентов группы ИБС отмечено разобщение процессов активации Т-лимфоцитов, их созревания и апоптоза, супрессия иммунорегуляции и активация межклеточной кооперации. После АКШ в динамике данные процессы отражают разнонаправленность изменений. **Выводы:** у пациентов с коронарным атеросклерозом наблюдается дискоординация процессов активации Т-лимфоцитов, их созревания и апоптоза. Супрессия иммунорегуляции и активация межклеточной кооперации. В динамике после АКШ показатели иммунитета отличаются разнонаправленными характеристиками в различные сроки наблюдения и демонстрируют разную степень вовлеченности адаптивных механизмов иммунной защиты.

Ключевые слова: адаптивный иммунитет, коронарное шунтирование, коронарный атеросклероз, гранзим В, аннексин.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шлык И.Ф., Сизякина Л.П., Евсегнеева И.В., Шлык С.В., Беседина Д.Ю., Макаrchук И.В. Адаптивный иммунный ответ у пациентов с атеросклерозом до и после коронарного шунтирования. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):125–134. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-125-134

Adaptive immune response in patients with atherosclerosis before and after coronary bypass surgery

I.F. Shlyk¹, L.P. Sizyakina¹, I.V. Evsegneeva², S.V. Shlyk¹, D.Yu. Besedina¹, I.V. Makarchuk¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Irina F. Shlyk, sushkinaif@mail.ru

Abstract. Objective: to assess changes in the immune status before and after coronary bypass surgery. **Materials and methods:** included 70 male patients with coronary atherosclerosis (group 1) and 30 volunteers (group 2) without signs of coronary artery disease comparable in age to group 1. Immunity parameters were studied before surgery, after 4–5, 9–10 and 28–30 days by the method of phenotyping of CD3⁺ populations; CD3⁺CD4⁺; CD3⁺CD8⁺; CD3⁺CD25⁺; CD3⁺CD45⁺; CD3⁺CD95⁺; CD4⁺CD25⁺; CD4⁺CD154⁺; CD19⁺, CD19⁺CD40⁺. The levels of Ig A, M, G were assessed by the method of radial immunodiffusion in the gel. Serum precipitation in polyethylene glycol was used to determine circulating immune complexes. Statistical analysis of the study results was performed using the Statistica 12.0 program (StatSoft, USA). Statistical significance was considered significant at $p < 0.05$. **Results:** in patients of the IHD group, uncoupling of the processes of T-lymphocyte activation, their maturation and apoptosis was noted; suppression of immunoregulation and activation of intercellular cooperation. After CABG, in dynamics, these processes reflect the multidirectional changes. **Conclusions:** in patients with coronary atherosclerosis, there is a discoordination of the processes of T-lymphocyte activation, their maturation and apoptosis. Suppression of immunoregulation and activation of intercellular cooperation. In the dynamics after CABG, immunity parameters differ in different directions in different periods of observation and demonstrate different degrees of involvement of adaptive mechanisms of immune defense.

Keywords: adaptive immunity, coronary artery bypass grafting, coronary atherosclerosis, granzyme B, annexin

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Shlyk I.F., Siziakina L.P., Evsegneeva I.V., Shlyk S.V., Besedina D.Yu., Makarchuk I.V. Adaptive immune response in patients with atherosclerosis before and after coronary bypass surgery. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023; 14(1):125-134. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-125-134

Введение

Атеросклероз в настоящее время является одной из значимых проблем. Опираясь на данные Фрамингемского исследования, авторы предположили, что смертность от клинических проявлений атеросклероза к 2030 г. достигнет 22 млн в год [1]. В данном вопросе поражает то, что, несмотря на десятилетия исследований, патологические механизмы развития атеросклероза всё ещё не изучены. Мультифокальность атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов сопровождается разнообразием клинической симптоматики. При этом 60% приходится на долю коронарного атеросклероза, вследствие чего развивается ишемическая болезнь сердца [2]. Атеросклероз — это воспалительное заболевание, которое сопровождается миграцией иммунокомпетентных клеток в субэндотелиальную выстилку сосудов с формированием атеросклеротической бляшки. Как и в любом воспалительном ответе, при атеросклерозе наблюдается не только активация врожденного иммунитета (первой линии защиты), но и адаптивного с его антигенспецифическими свойствами [3].

В литературе встречается значительное количество публикаций, оценивающих вовлечённость адаптивного иммунного ответа у пациентов с атеросклерозом, однако работ, которые раскрывали бы изменения иммунного статуса после проведения аортокоронарного шунтирования, — единицы.

Цель исследования — оценить изменения иммунного статуса до и после проведения коронарного шунтирования.

Материалы и методы

Данное исследование было открытым, поперечным. Проводилось в ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2017–2019 гг. В исследование были включены пациенты с коронарным атеросклерозом кардиохирургического отделения, лабораторная диагностика выполнялась в НИИ и Чммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол исследования соответствовал принципам Хельсинской декларации ВМА и был одобрен локальным этическим комитетом. В исследовании приняли участие 70 пациентов с коронарным атеросклерозом (I группа), которым показано выполнение аортокоронарного шунтирования, согласно клиническим рекомендациям по ведению стабильной ишемической болезни сердца на основании данных прямой коронароангиографии. Коронарное шунтирование выполнялось на работающем сердце. С целью сравнительной оценки показателей адаптивного иммунного ответа обследованы 30 добровольцев (II группа), у которых нет клинических и инструментальных признаков ИБС. Обе группы составили пациенты мужского пола, сопоставимые по возрасту ($57,02 \pm 1,7$ и

$54,9 \pm 1,3$ соответственно, $p=0,33$). Критерием исключения для группы ИБС было наличие как активных инфекционных процессов, так и в анамнезе. Не допускались к участию в исследовании лица, имеющие сахарный диабет, ревматологические и болезни соединительной ткани, онкопатологию, пациенты, имеющие вредные привычки. Исследование показателей иммунитета проводили до операции, через 4–5, 9–10 и 28–30 суток, что составило ранний послеоперационный период. Для определения количественного состава лимфоцитов с помощью метода проточной лазерной цитофлуориметрии проводили фенотипирование следующих популяций $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD25^+$, $CD3^+CD45^+$, $CD3^+CD95^+$, $CD4^+CD25^+$, $CD4^+CD154^+$. Для исследования Foxp3 и Гранзим В⁺ из периферической крови с помощью центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина выделяли мононуклеарные клетки, которые пермеабелизовали Intra Prep Permeabilization Reagent (Immunotech) с последующим окрашиванием моноклональными антителами к Foxp3, (eBioscience) и Гранзим В (Serotec). На проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter) выполняли анализ образцов.

Исследование В-лимфоцитов ($CD19^+$, $CD19^+CD40^+$) проводили с помощью проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC 500, Beckman Coulter) с использованием соответствующих моноклональных антител. Количественное определение уровня Ig A, M, G проводили методом радиальной иммунодиффузии в геле с использованием наборов моноспецифических антисывороток, содержащих антитела к тяжелым цепям соответствующих иммуноглобулинов (ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, Россия). Результаты выражали в г/л.

Для определения циркулирующих иммунных комплексов применяли метод преципитации сыворотки в полиэтиленгликоле. Учёт результатов осуществляли на спектрофотометре при длине волны 450 нм, выражали в условных единицах. Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). При этом использовали модуль описательной статистики с расчётом средней величины (M) и её ошибки (m). Различия средних величин между группами оценивали по критерию Манна-Уитни, в динамике хирургического лечения использовали критерий Вилкоксона. Оценку распределения величин и отличие от нормального распределения анализировали по критерию Шапиро Уилка. Статистическая значимость считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

Изучение количественных показателей Т-лимфоцитов в группах ИБС выявило статистически значимое повышение относительного числа $CD3^+$ -лимфоцитов в группе ИБС по сравнению с группой контроля. При изучении экспрессии маркеров ранней активации ($CD3^+CD25^+$)

Таблица / Table 1

Количественные и функциональные показатели Т-лимфоцитов у пациентов с ИБС
Quantitative and functional parameters of T-lymphocytes in patients with coronary heart disease (CHD)

Показатель Indicator	ИБС, (n=70) CHD, (n=70)	Группа контроля, (n=30) Control group, (n=30)	p
CD3 ⁺ , %	72,7±0,8	66,2±0,77	0,0002
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ , 10 ⁹ /l	1,5±0,09	1,14±0,05	0,07
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	3,1±0,68	1,8±0,15	0,02
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /l	0,06±0,01	0,03±0,001	0,002
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	3,7±0,8	7,8±0,14	0,00005
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /l	0,07±0,01	0,13±0,001	0,0001
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	1,7±0,6	5,1±0,08	0,00005
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /l	0,03±0,01	0,07±0,001	0,02
CD3 ⁺ An ⁺ , %	2,3±0,4	6,1± 0,11	0,0004
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /l	0,04±0,01	0,1±0,01	0,0005
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , %	34,4±2,1	21,4± 0,4	0,00006
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /l	0,61±0,04	0,57±0,06	0,17
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	23,0±1,8	30,2±0,43	0,04
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /l	0,40±0,07	0,33±0,04	0,36

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p < 0,05$. Значение p получено при сравнении между групп между собой. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the significance level was taken at $p < 0.05$. The p value obtained by comparing between groups among themselves. Data are presented as $M \pm m$.

отмечено увеличение количества активированных Т-лимфоцитов в группе ИБС, с параллельным снижением экспрессии на Т-лимфоцитах HLA DR. Содержание клеток, экспрессирующих маркер регуляции апоптоза, как и клеток, содержащих аннексин, также было значительно ниже в группе ИБС. Анализ циркулирующих в кровотоке Т-лимфоцитов памяти, экспрессирующих CD45RO⁺, выявил значительное повышение в группе ИБС по сравнению с группой контроля. В то время как пул наивных Т-лимфоцитов (CD45RA⁺) у пациентов с ИБС был ниже (табл. 1).

Анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов был неоднозначным и выявил повышение относительно числа CD4⁺-лимфоцитов в группе ИБС. Не выявлено различий в содержании CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов, и закономерным является отсутствие изменения ИРИ между группами. Количество клеток с внутриклеточным содержанием Гранзима В и CD4⁺лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации (CD25⁺), в группе ИБС было достоверно выше, как и пул CD4⁺-клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD154⁺ (CD40L), необходимый для взаимодействия с В- клетками, но количество

иммунорегуляторных лимфоцитов CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ характеризовалось значительным снижением (табл. 2).

В гуморальном звене адаптивного иммунного ответа в группе ИБС отмечается увеличение пула CD19⁺ лимфоцитов и количества циркулирующих В-клеток, несущих корецептор межклеточного взаимодействия CD40, а также усиление продукции основных классов иммуноглобулинов (А, М, G) (табл. 3).

Сопоставляя показатели иммунного ответа в обеих группах, мы отметили следующие различия между ними. Так, у пациентов группы ИБС наблюдается разобщение процессов активации Т-лимфоцитов, их созревания и апоптоза, супрессия иммунорегуляции и активация межклеточной кооперации.

Известно, что АКШ является «золотым стандартом» лечения ИБС, но, как и любое хирургическое вмешательство, оказывает влияние на все системы, поддерживающие гомеостаз, в том числе и иммунную. Учитывая, что иммунная система играет решающую роль на всех этапах атерогенеза, целесообразным является детальное изучение механизмов иммунного реагирования при проведении АКШ у пациентов с ИБС и сопоставление их с

Таблица / Table 2

Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов в группе ИБС
Characteristics of T-lymphocyte subpopulations in patients in the CHD group

Показатель <i>Indicator</i>	ИБС, (n=70) <i>CHD, (n=30)</i>	Группа контроля, (n=30) <i>Control group, (n=30)</i>	p
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	45,1±1,0	40,82±0,33	0,008
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺CD4⁺, 10⁹/l</i>	0,83±0,05	0,76±0,04	0,56
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,15±0,9	25,0±0,94	0,56
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺CD8⁺, 10⁹/l</i>	0,53±0,03	0,48±0,01	0,06
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	18,7±1,0	8,2±0,68	0,00002
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD8⁺Gr⁺, 10⁹/l</i>	0,33±0,03	0,08±0,02	0,00002
ИРИ (IRI)	1,87±0,1	1,69±0,07	0,88
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,5±0,1	1,83±0,1	0,02
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD4⁺CD25⁺, 10⁹/l</i>	0,04±0,007	0,025±0,001	0,04
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	1,85±0,3	3,11±0,4	0,008
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, 10⁹/l</i>	0,03±0,007	0,10±0,001	0,009
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,9±0,02	0,41±0,01	0,0002
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD4⁺CD154⁺, 10⁹/l</i>	0,006±0,003	0,002±0,001	0,03

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p < 0,05$. Значение p полученное при сравнении между групп между собой. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the significance level was taken at $p < 0.05$. The p value obtained by comparing between groups among themselves. Data are presented as $M \pm m$.

Таблица / Table 3

Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов с ИБС
Indicators of the humoral link of adaptive immunity in patients with coronary heart disease

Показатель <i>Indicator</i>	ИБС, (n=70) <i>CHD, (n=30)</i>	Группа контроля, (n=30) <i>Control group, (n=30)</i>	p
CD19 ⁺ , %	13,15±0,4	8,35±0,47	0,002
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD19⁺, 10⁹/l</i>	0,18±0,01	0,17±0,02	0,9
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	8,8±0,7	6,58±0,11	0,02
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD19⁺CD40⁺, 10⁹/l</i>	0,2±0,01	0,09±0,01	0,03
IgA г/л <i>IgA g/l</i>	2,2±0,05	1,6±0,08	0,0001
IgM г/л <i>IgM g/l</i>	1,4±0,03	1,19±0,02	0,04
IgG г/л <i>IgG g/l</i>	11,75±0,12	10,72±0,26	0,0006
ЦИК, у.е. <i>CIC, c.u.</i>	70,76±2,5	59,18±2,22	0,04

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p < 0,05$. Значение p полученное при сравнении между групп между собой. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the significance level was taken at $p < 0.05$. The p value obtained by comparing between groups among themselves. Data are presented as $M \pm m$.

Таблица / Table 4

Динамика количественных и функциональных показателей Т-лимфоцитов у пациентов после АКШ
Dynamics of quantitative and functional parameters of T-lymphocytes in patients after CABG

Показатель <i>Indicator</i>	До операции <i>Before surgery</i>	4–5-е сутки <i>4th–5th days</i>	9–10-е сутки <i>9th–10th days</i>	1 месяц <i>1 month</i>	p
CD3 ⁺ , %	72,7±0,8	70,7±1,2	71,5±1,6	69,7±1,5	1-0,3 2-0,8 3-0,1
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺, 10⁹/l</i>	1,5±0,09	1,2±0,1	1,7±0,1	1,3±0,1	1-0,1 2-0,3 3-0,2
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	3,1±0,68	5,7±1,4	3,1±0,5	5,3±1,9	1-0,3 2-0,8 3-0,4
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺CD25⁺, 10⁹/l</i>	0,06±0,01	0,06±0,01	0,05±0,01	0,05±0,001	1-0,3 2-0,1 3-0,5
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	3,7±0,8	3,6±0,8	5,2±1,5	4,9±1,2	1-0,9 2-0,4 3-0,3
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺HLA DR⁺, 10⁹/l</i>	0,07±0,01	0,06±0,01	0,08±0,01	0,07±0,01	1-0,2 2-0,5 3-0,1
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	1,7±0,6	0,4±0,05	0,2±0,01	2,5±0,09	1-0,01 2-0,01 3-0,4
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺CD95⁺, 10⁹/l</i>	0,03±0,01	0,003±0,001	0,001±0,0001	0,03±0,01	1-0,01 2-0,02 3-0,7
CD3 ⁺ An ⁺ , %	2,3±0,4	1,1±0,04	0,8± 0,1	3,6±0,2	1-0,009 2-0,01 3-0,06
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺An⁺, 10⁹/l</i>	0,04±0,01	0,04±0,01	0,01±0,001	0,05±0,01	1-0,4 2-0,2 3-0,2
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , %	34,4±2,1	36,2±1,5	30,8±1,2	28,5± 1,3	1-0,06 2-0,9 3-0,4
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺CD45RO⁺, 10⁹/l</i>	0,61±0,04	0,65±0,04	0,71±0,07	0,5±0,06	1-0,17 2-0,6 3-0,08
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	23,0±1,8	17,1±1,5	16,2±1,6	22,2±1,7	1-0,04 2-0,05 3-0,7
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD3⁺ CD45RA⁺, 10⁹/l</i>	0,40±0,07	0,23±0,07	0,18±0,04	0,33±0,04	1-0,03 2-0,02 3-0,2

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p < 0,05$. 1 — сравнение между показателями до операции и 4–5-ми сутками; 2 — сравнение между показателями до операции и 10–12-ми сутками; 3 — сравнение между показателями до операции и через 1 месяц после вмешательства. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the significance level was taken at $p < 0.05$. 1 — comparison between indicators before surgery and 4–5 days; 2 — comparison between between preoperative and 10–12 days; 3 — comparison between values before surgery and 1 month after surgery. Data are presented as $M \pm m$.

группами в зависимости от наличия неблагоприятных повторных событий.

Динамика показателей клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунного ответа

Анализ параметров Т-лимфоцитов пациентов в течение месяца после АКШ выявил незначительное колебание в содержании CD3⁺-лимфоцитов, а также клеток, экспрессирующих маркер ранней (CD3⁺CD25⁺) и поздней (CD3⁺HLA DR⁺) активации. Однако эти колебания статистически не значимы. Интересной представляется характеристика лимфоцитов, экспрессирующих регуляторный маркер апоптоза CD95: относительное количество CD3⁺CD95⁺-клеток, а также абсолютные значения достоверно снижались к 4–5-м суткам и через 12 дней после операции, с возвратом к исходным значениям через месяц после вмешательства. Аналогичным образом изменялось количество клеток, окрашиваемых аннексином. Не отмечено значимой динамики, в содержании Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD45RO⁺, в то время как количество CD45RA⁺ наивных Т-лимфоцитов статистически значимо уменьшалось в аналогичный период и через 12 суток после операции с восстановлением до исходных значений через месяц (табл. 4).

Изучение динамики субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у пациентов в течение месяца после АКШ не выявило значимого изменения CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов. При этом содержание CD3⁺CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов статистически достоверно было снижено к 4–5-м суткам и через 10–12 суток после операции. Указанные изменения привели к значимому увеличению ИРИ, соответственно, к 4–5-м и 12-м суткам после вмешательства. Функциональная активность CD8⁺-лимфоцитов, выраженная в содержании Гранзима В (CD8⁺Gr⁺), имела лишь тенденцию к снижению на 4–5-е сутки и 12-е сутки после операции. В содержании пула CD3⁺CD4⁺-клеток, имеющих маркер ранней активации (CD25⁺), в количестве CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ лимфоцитов, клеток экспрессирующих CD154⁺ (CD 40L), в течение месяца наблюдения, изменений не отмечено (табл. 5).

В гуморальном звене адаптивного иммунного ответа наблюдалось повышение содержания В-клеток, начиная с 12-х суток и через месяц после вмешательства. Отмечалось увеличение пула В-лимфоцитов, несущих ко-рецептор межклеточного взаимодействия CD40, начиная с 4–5-х суток и сохранялось значимо повышенным через 1 месяц наблюдения. Следует отметить, что функциональная активность В-клеток в виде продукции иммуноглобулинов классов А, М и G не претерпела значимых изменений в течение месяца наблюдения. Существенная динамика отмечена лишь в содержании ЦИК увеличением их уровня на 4–5-е сутки после операции с постепенным снижением к концу месяца наблюдения (табл. 6).

Таким образом, результаты иммунологического мониторинга в динамике после АКШ отличаются разнонаправленными характеристиками в различные сроки наблюдения и демонстрируют различную степень вовлеченности адаптивных механизмов иммунной защиты.

Обсуждение

Отличительной особенностью пациентов с ИБС в нашем исследовании является снижение в периферическом

кровотоке пула наивных Т-лимфоцитов, которые при взаимодействии с АПК дифференцируются в Т-хелперные субпопуляции различного порядка. Следует подчеркнуть, что у больных ИБС в нашей работе, наряду со снижением количества циркулирующих наивных Т-клеток, отмечено повышение по сравнению с данными контрольной группы доли субпопуляции CD4⁺CD45RO⁺ Т-лимфоцитов памяти. Полученные результаты согласуются с мнением авторов, показавших взаимосвязь уровня Т-лимфоцитов памяти и тяжестью коронарного атеросклероза, продемонстрировавшие наибольшее содержание CD4⁺CD45RO⁺ у пациентов с острыми формами ИБС [4,5].

Неоднозначные результаты, отражающие дисрегуляторные процессы иммуногенеза, получены при характеристике активационных ресурсов Т-лимфоцитов. Так, отмечается повышение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих ранний активационный маркер CD25⁺, и снижение Т-лимфоцитов, экспрессирующих поздний активационный маркер HLA DR⁺. Результаты, полученные в нашей работе, согласуются с выводами Гольдериной А.С. и соавт. (2011), отметившими повышение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD25, у пациентов с мультифокальным коронарным атеросклерозом и отсутствие изменений в группе с однососудистым поражением коронарного русла [6].

Повышение экспрессии данного маркера свидетельствует о возможности активной реализации эффекторных механизмов клеточными субпопуляциями Тхелперов, что подтверждается в наших результатах повышением экспрессии рецептора к ИЛ-2 (CD25) на CD4⁺ Т-клетках. Наши данные не противоречат результатам других авторов, показавших повышение экспрессии данного маркера у пациентов с более тяжёлыми формами ИБС (острый коронарный синдром и нестабильная стенокардия) и ассоциацию с повышением в сыворотке крови ИЛ-6 и ИФН-γ [7,8]. Снижение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих поздний активационный маркер HLA DR, возможно, объясняется тем, что на разных стадиях атеросклероза CD3⁺HLADR⁺лимфоциты обнаруживаются при морфологических исследованиях в атероме, но не в периферическом кровотоке [9]. В литературе встречаются работы, показавшие снижение экспрессии HLA DR на лимфоцитах в периферическом кровотоке у пациентов со стабильными формами ИБС и повышение её при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии [8,10].

В полученных нами результатах, несмотря на повышение количества CD4⁺ Т-лимфоцитов, экспрессирующих ранний активационный маркер CD 25⁺, отмечено снижение клеток фенотипа CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, выполняющих иммунорегуляторную роль. Снижение периферического пула данных лимфоцитов является одним из факторов, обеспечивающих развитие аутоиммунной агрессии [11]. Оно ассоциировано с более выраженным коронарным атеросклерозом [12]. Свой супрессорный потенциал Трег клетки осуществляют путем синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-35 и ТФР-1β [5]. Более того, выявлено, что окисленные ЛПНП ингибируют экспрессию регуляторной субъединицы Foxp3 в CD4⁺CD25⁺-лимфоцитах, что приводит

Таблица / Table 5

Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов после АКШ
Characterization of T-lymphocyte subpopulations in patients after CABG

Показатель <i>Indicator</i>	До операции <i>Before surgery</i>	4–5-е сутки <i>4th-5th days</i>	9–10-е сутки <i>9th-10th days</i>	1 месяц <i>1 month</i>	Р
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	45,1±1,0	48,7±1,58	52,0±1,92	46,3±1,67	1-0,4 2-0,06 3-0,7
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,83±0,05	0,83±0,07	1,21±0,14	0,84±0,08	1-0,1 2-0,08 3-0,2
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,15±0,9	21,7±1,18	19,4±1,15	23,6±1,34	1-0,04 2-0,001 3-0,3
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,53±0,03	0,38±0,04	0,40±0,04	0,40±0,03	1-0,05 2-0,1 3-0,1
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	18,7±1,0	15,3±1,43	15,9±1,05	16,9±1,4	1-0,3 2-0,4 3-0,8
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,33±0,03	0,24±0,04	0,3±0,04	0,3±0,04	1-0,2 2-0,8 3-0,9
ИРИ <i>IRI</i>	1,87±0,1	2,44±0,1	2,91±0,26	2,03±0,15	1-0,05 2-0,001 3-0,8
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,5±0,1	3,9±0,1	2,3±0,6	3,84±0,1	1-0,4 2-0,6 3-0,5
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04±0,007	0,06±0,003	0,04±0,006	0,06±0,001	1-0,2 2-0,7 3-0,2
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	1,85±0,3	2,9±0,7	2,0±0,5	2,6±0,8	1-0,5 2-0,6 3-0,8
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,03±0,007	0,04±0,005	0,03±0,005	0,05±0,001	1-0,5 2-0,6 3-0,8
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,9±0,02	0,8±0,04	0,7±0,06	0,8±0,02	1-0,06 2-0,1 3-0,9
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,006±0,003	0,01±0,001	0,009±0,001	0,008±0,001	1-0,06 2-0,2 3-0,3

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p < 0,05$. 1 — сравнение между показателями до операции и 4–5-ми сутками; 2 — сравнение между показателями до операции и 10–12-ми сутками; 3 — сравнение между показателями до операции и через 1 месяц после вмешательства. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the significance level was taken at $p < 0.05$. 1 — comparison between indicators before surgery and 4–5 days; 2 — comparison between between preoperative and 10–12 days; 3 — comparison between values before surgery and 1 month after surgery. Data are presented as $M \pm m$.

Таблица / Table 6

Динамика показателей гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов после АКШ
Dynamics of indicators of the humoral link of adaptive immunity in patients after CABG

Показатель <i>Indicator</i>	До операции <i>Before surgery</i>	4–5-е сутки <i>4th–5th days</i>	9–10-е сутки <i>9th–10th days</i>	1 месяц <i>1 month</i>	p
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD19⁺, 10⁹/l</i>	0,18±0,01	0,22±0,02	0,31±0,04	0,34±0,03	1-0,9 2-0,07 3-0,06
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	8,8±0,7	13,4±0,4	12,8±0,7	11,7±0,1	1-0,01 2-0,02 3-0,01
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л <i>CD19⁺CD40⁺, 10⁹/l</i>	0,2±0,01	0,18±0,01	0,17±0,02	0,16±0,01	1-0,03 2-0,02 3-0,79
IgA г/л <i>IgA g/l</i>	2,2±0,05	2,17±0,08	2,29±0,09	2,36±0,10	1-0,5 2-0,6 3-0,3
IgM г/л <i>IgM g/l</i>	1,4±0,03	1,35±0,08	1,30±0,06	1,33±0,07	1-0,4 2-0,7 3-0,5
IgG г/л <i>IgG g/l</i>	11,75±0,12	11,8±0,2	11,7±0,20	11,4±0,26	1-0,4 2-0,7 3-0,5
ЦИК, у.е. <i>CIC, c.u.</i>	70,76±2,5	107,0±10,8	91,2±8,2	79,9±7,41	1-0,01 2-0,1 3-0,06

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p < 0,05$. 1 — сравнение между показателями до операции и 4–5 сутками; 2 — сравнение между показателями до операции и 10–12 сутками; 3 — сравнение между показателями до операции и через 1 месяц после вмешательства. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Note: the significance level was taken at $p < 0.05$. 1 — comparison between indicators before surgery and 4–5 days; 2 — comparison between between preoperative and 10–12 days; 3 — comparison between values before surgery and 1 month after surgery. Data are presented as $M \pm m$.

к утрате их иммунорегуляторной функции [13]. Отмечается также снижение иммуносупрессивной активности CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ на фоне повышения концентрации ФНО-α в сыворотке крови у пациентов с атеросклерозом [14]. Следует подчеркнуть, что аналогичная закономерность нашла отражение в нашей работе и согласуется с данными авторов, которые отметили снижение CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ клеток у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST [15] и стенокардией напряжения [16]. Восприятие активационных стимулов Т-лимфоцитами обеспечивает дальнейшие пути иммунопатогенеза ИБС с реализацией их в пролиферацию либо апоптоз. У пациентов с ИБС, обусловленной атеросклерозом, нами выявлена дискоординация этих процессов в сопоставлении с данными контрольной группы. Так, отмечено существенное снижение популяции CD3⁺-лимфоцитов, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу (CD95⁺) и CD3⁺клеток, содержащих аннексин, то есть вступивших в процесс программированной гибели [6]. Данное предположение отражено в работе Pasqui A.L. и соавт. (2003), которые показали эту взаимосвязь у пациентов с инфарктом миокарда и отсутствие её у пациентов со

стабильной стенокардией [8]. Наличие дисбаланса в процессах апоптоза/пролиферации в сторону угнетения апоптоза, соответственно, усиления пролиферативной активности Т-лимфоцитов, поддерживает прогрессирующее воспаление у пациентов с атеросклерозом и может быть проявлением аутоиммунного ответа, в том числе на эндогенные антигены [17,18].

Повышение экспрессии CD154 на CD4⁺ лимфоцитах, а также CD40 на В-лимфоцитах, отмеченные в нашем исследовании, указывают на усиление процессов Т-В взаимодействия, приводящее к активации последних. Присутствие корецепторной молекулы на Т-лимфоцитах и рецептора на В-лимфоцитах превращает популяцию В-клеток в плазматические, активно синтезирующие иммуноглобулины различных классов, но в большей мере Ig G, в то время как при отсутствии такого взаимодействия продуцируются в основном Ig класса М. Кроме того, данное корецепторное взаимодействие способствует активации и цитотоксических Т-лимфоцитов, усиливая их эффекторный потенциал [19]. Представленное утверждение согласуется с результатами нашего исследования, которое демонстрирует повышение не только абсолютного числа CD8⁺-лимфоцитов, но и их цитолитической

активности, опосредованной содержанием внутриклеточного Гранзима В [20].

Анализ свойств CD3⁺-лимфоцитов показал, что в группе ИБС после проведения АКШ регистрируется ещё большее угнетение процессов апоптоза и снижение количества клеток с внутриклеточным содержанием аннексина и наивных Т-лимфоцитов, которые возможно связаны с применением глюкокортикостероидов в раннем послеоперационном периоде и хирургическим стрессом. Количество Трег. лимфоцитов, волнообразно, незначимо меняясь в течение раннего послеоперационного периода, возможно, служит отражением снижения провоспалительной направленности иммунного ответа, о чём свидетельствуют и снижение пула цитотоксических Т-лимфоцитов, и повышение ИРИ. Известно, что CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лимфоциты контролируют процессы пролиферации/апоптоза, а снижение количества Трег. сопряжено с дисрегуляцией данного соотношения [11]. Подобное утверждение демонстрируется снижением относительно контрольных значений как числа

CD3⁺CD95⁺-клеток, так и Т-лимфоцитов, вошедших в процесс программированной гибели.

Т-лимфоциты, экспрессирующие CD154 в течение раннего послеоперационного периода, значимо не меняются, сохраняясь на исходно повышенном уровне и наряду с увеличением содержания В-лимфоцитов и количества В-клеток, экспрессирующих CD40. Эти изменения, возможно, обусловлены сохраняющимся повышенным аутоиммунным ответом на окисленные ЛПНП.

Заключение

Таким образом, у пациентов с коронарным атеросклерозом наблюдается дискоординация процессов активации Т-лимфоцитов, их созревания и апоптоза, супрессия иммунорегуляции и активация межклеточной кооперации. В динамике после АКШ показатели иммунитета отличаются разнонаправленными характеристиками в различные сроки наблюдения и демонстрируют разную степень вовлечённости адаптивных механизмов иммунной защиты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2950-9. Erratum in: *Eur Heart J*. 2015;36(13):794. PMID: 25139896. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu299>
3. Andersson J, Libby P, Hansson GK. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol*. 2010;134(1):33-46. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.07.002>
4. Ammirati E, Cianflone D, Vecchio V, Banfi M, Vermi AC, et al. Effector Memory T cells Are Associated With Atherosclerosis in Humans and Animal Models. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(1):27-41. <https://doi.org/10.1161/JAHA.111.000125>
5. Lahoute C, Herbin O, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(6):348-58. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.62>
6. Гольдерова, А.С., Николаева И.Н., Романова А.Н., Козлов В.А. Фенотипическая характеристика лимфоцитов периферической крови при коронарном и мультифокальном атеросклерозе. *Бюллетень СО РАМН*. 2011;31(3):27-32. Golderova A.S., Nikolaeva I.N., Romanova A.N., Kozlov V.A. The phenotypic characteristic of peripheral blood lymphocytes at the coronary and multifocal atherosclerosis. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;31(3):27-31. (In Russ.). eLibrary ID:17752578
7. Запорожец Т.С., Майстровский К.В., Раповка В.Г., Гажа А.К., Смолина Т.П., Звягинцева Т.Н. Роль Т-клеточной дисфункции в развитии атеросклероза сосудов нижних конечностей и возможности ее коррекции. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2009;(3):110-115. Zaporozhets T.S., Maistrovskiy K.V., Rapovka V.G., Gazha A.K., Smolina T.P., Zvyagintseva T.N. Role of T-cell dysfunction in the development of lower limb atherosclerosis and treatment opportunities. *Pacific medical journal*. 2009;(3):110-115. (In Russ.)
8. Pasqui AL, Di Renzo M, Bova G, Bruni F, Puccetti L, Pompella G, Auteri A. T cell activation and enhanced apoptosis in non-ST elevation myocardial infarction. *Clin Exp Med*. 2003;3(1):37-44. <https://doi.org/10.1007/s102380300014>
9. Пигаревский П.В. Морфометрическое исследование клеток иммунорегуляторного и эффекторного звеньев иммунитета в аорте и парааортальных лимфатических узлах при атерогенезе у человека. Цитокины и воспаление. 2002;1(4):21-26. Pigarevsky P.V. Morphometric investigation of immunoregulatory and effector cells in aorta and paraaortic lymph nodes in human atherogenesis. *Cytokines and inflammation*. 2002;1(4):21-26. (In Russ.). eLibrary ID:9124341
10. Czyz A, Kołacz E, Angerer D, Zawilska K. Expression of activation antigens on lymphocyte surface and circulating platelet-leukocyte aggregates in ischaemic heart disease. *Kardiol Pol*. 2005;62(3):189-200; discussion 201. PMID: 15830013.
11. Козлов В.А. Иммунная парадигма и иммуносупрессорная доминанта в патогенезе основных заболеваний современного человека. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(1):7-17. Kozlov V.A. Immune paradigm and immunosuppressive dominance in the pathogenesis of major diseases of the modern man. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):7-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-7-17>
12. Maganto-García E, Tarrío ML, Grabie N, Bu DX, Lichtman AH. Dynamic changes in regulatory T cells are linked to levels of diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation*. 2011;124(2):185-95. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006411>
13. Mor A, Philips MR, Pillinger MH. The role of Ras signaling in lupus T lymphocytes: biology and pathogenesis. *Clin Immunol*. 2007;125(3):215-23. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.08.008>
14. Wang J, van Dongen H, Scherer HU, Huizinga TW, Toes RE. Suppressor activity among CD4⁺, CD25⁺ T cells is

- discriminated by membrane-bound tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1609-18.
<https://doi.org/10.1002/art.23460>
15. Ammirati E, Cianflone D, Banfi M, Vecchio V, Palini A, et al. Circulating CD4+CD25hiCD127lo regulatory T-Cell levels do not reflect the extent or severity of carotid and coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(9):1832-41.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.206813>
16. Ji QW, Guo M, Zheng JS, Mao XB, Peng YD, et al. Downregulation of T helper cell type 3 in patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res.* 2009;40(4):285-93.
<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.04.002>
17. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В., Славянская Т.А., Ломтатидзе Л.В. Апоптоз в иммунологических процессах. *Аллергология и иммунология.* 2015;16(1):101-107.
Sepiashvili R.I., Shubich M.G., Kolesnikova N.V., Slavjanskaja T.A., Lomtadze L.V. Apoptosis in immunological processes. *Allergologija i imunologija.* 2015;16(1):101-107. (In Russ.).
eLibrary ID:23561301
18. Virtue A, Mai J, Wang H, Yang X. Lymphocytes and Atherosclerosis. *Atherosclerosis: Cellular, Molecular & Biochemical Mechanism and Novel Therapy.* John Wiley & Sons, Inc.; 2015.
19. Rouwet E, Lutgens E. 2016 Jeffrey M. Hoeg Award Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(8):1678-1688.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.307742>
20. Шевченко О.П., Природова О.Ф., Шевченко А.О. Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(7):101-111.
Shevchenko O.P., Prirodova O.F., Shevchenko A.O. Clinical significance of soluble CD40 ligand in patients with ischemic heart disease. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2006;5(7):101-111. (In Russ.).
eLibrary ID:9954744

Информация об авторах

Ирина Федоровна Шлык, д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; sushkinaif@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2193-7372>

Людмила Петровна Сизякина, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Ирина Валентиновна Евсегнеева, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия; ivevsegneevea@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6624-1363>

Сергей Владимирович Шлык, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>

Беседина Дарья Юрьевна, ординатор кафедры терапии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Макаrchук Ирина Валерьевна, студентка 6 курса, лечебно-профилактического факультета Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Irina F. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; sushkinaif@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2193-7372>

Lyudmila P. Sizyakina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; sushkinaif@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Irina V. Evsegneevea, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, ivevsegneevea@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6624-1363>

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>

Daria Yu. Besedina, Resident of the Department of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Irina V. Makarchuk, 6th year student, Faculty of Preventive Medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 03.01.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 21.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 21.02.2023

Для заметок

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Для заметок

[illegible]