



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 № 4 2023
(октябрь — декабрь))

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.А.

344082, Ростов-на-Дону, пер. Доломановский, 45А,

тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет: 22.12.2023 Заказ № 898

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: 3.1.4 — 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, 3.1.24 — Неврология, 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 № 4 2023
(October – December)

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

Аллергология и иммунология

- ▶ Левкович М.А., Ермолова Н.В., Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Петров Ю.А., Григорьянц А.А., Забайрачная А.В.
ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОПРОДУКЦИИ НА СИСТЕМНОМ И ЛОКАЛЬНОМ УРОВНЕ У ПАЦИЕНТОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ 5
- ▶ Мясникова Т.Н., Латышева Т.В., Романова Т.С., Смирнов В.В.
ФИКСИРОВАННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЭРИТЕМА НА ФЛУКОНАЗОЛ 11
- ▶ Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитонова М.В.
В-2 ЛИМФОЦИТЫ И БАЛАНС ПРО И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ
И АУТОИММУННОМ ФЕНОТИПАХ ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 17
- ▶ Скрипкина Н.А., Сизякин Д.В., Антонова Е.А.
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ
COVID-19 ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ПЛОЩАДИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ 22
- ▶ Уразмамбетов Р.Т., Чеботов С.А., Лобода Т.В.
ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЯХ
СТУДЕНТОВ-ПЕРВОКУРСНИКОВ 29
- ▶ Фролов Е.А., Абдулаева Ф.И., Горностаева Ю.А., Латышева Т.В., Латышева Е.А., Аминова Г.Э.
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ТЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА GATA2, ОСЛОЖНЕННОГО
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ВЕРРУКОЗОМ С ИСХОДОМ В МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ВО
ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ 35
- ▶ Хаматова А.А., Балмасова И.П., Чеботарева Т.А.
ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА γ И РЕЦЕПТОРА NKG2D В ПРОГНОЗИРОВАНИИ
ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ВГС 44
- ▶ Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Малиновская В.В., Мяндилов М.С.
СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНОВ ПРИ ТИПИЧНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ И АТИПИЧНО ПРОТЕКАЮЩИХ
ХРОНИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ 58

Эпидемиология, Аллергология и иммунология

- ▶ Трунова О.А., Скрипка Л.В., Багрий А. Э., Прохоров Е.В., Резниченко Н.А.
ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ
ТУЛЯРЕМИИ В РЕГИОНЕ ДОНБАССА 66

Акушерство и гинекология

- ▶ Канцурова М.Р., Рымашевский А.Н., Волошин В.В., Сапронова Н.Г., Тодоров С.С., Рымашевский М.А., Канцуров Р.Н.
РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРЕВЯЗКИ ВНУТРЕННИХ ПОДВЗДОШНЫХ
И ЯИЧНИКОВЫХ АРТЕРИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 77
- ▶ Струпенёва У.А., Ефимова-Корзенева О.А., Ключникова Е.И.
ДИАГНОСТИКА ДОБАВОЧНОЙ СЕЛЕЗЁНКИ И СПЛЕНОЗА МАЛОГО ТАЗА:
СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ 83
- ▶ Тё С.А., Туркина О.С.
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РАННЕЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВЕНЕЧНОЙ ГИПОСПАДИИ ... 89

Психиатрия и наркология

- ▶ Солдаткин В.А., Солдаткина С.В.
10 МИФОВ О ПСИХОСОМАТИКЕ 96

Внутренние болезни

- ▶ Л.Р. Пахнова, О.А. Башкина, Л.П. Воронина
РОЛЬ КАРДИОТРОФИНА-1 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 108

Педиатрия

- ▶ Левчин А.М., Лебеденко А.А., Ершова И.Б., Роговцова А.Г.
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА И РАБОТОСПОСОБНОСТИ
У ДЕТЕЙ МЛАДШИХ КЛАССОВ С РАЗНОЙ ШКОЛЬНОЙ УСПЕШНОСТЬЮ 114

Медицина труда

- ▶ Амамчян А.Э., Гафиятуллина Г.Ш.
НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ КАК ОСНОВА ДВИГАТЕЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ:
ОБЗОР НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 122

CONTENTS

Allergology and immunology

- ▶ Levkovich M.A., Ermolova N.V., Krukier I.I., Avrutskaya V.V., Petrov Yu.A., Grigoryants A.A., Zabayrachnaya A.V.
FEATURES OF CYTOKINE PRODUCTION AT THE SYSTEMIC AND LOCAL LEVEL IN PATIENTS
OF REPRODUCTIVE AGE WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS 5
- ▶ Myasnikova T.N., Latysheva T.V., Romanova T.S., Smirnov V.V.
FIXED DRUG ERUPTION CAUSED BY FLUCONAZOLE 11
- ▶ Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V.
B-2 LYMPHOCYTES AND THE BALANCE OF PRO AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN INFECTIOUS
AND AUTOIMMUNE PHENOTYPES OF COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY 17
- ▶ Skripkina N.A., Sizyakin D.V., Antonova E.A.
CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MODERATE COVID-19 WITH
DIFFERENT LUNG LESION AREAS 22
- ▶ Urazmambetov R.T., Chebotov S.A., Loboda T.V.
FEATURES OF BOTH IMMUNE AND PSYCHO-EMOTIONAL FACTORS IN THE ADAPTIVE REACTIONS
OF FIRST-YEAR STUDENTS 29
- ▶ Frolov E.A., Abdulaeva F.I., Gornostaeva U.A., Latysheva T.V., Latysheva E.A., Aminova G.E.
FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE AND COURSE OF GATA2 DEFICIENCY COMPLICATED BY
GENERALIZED VERRUCOSIS WITH AN OUTCOME IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME IN ADULTHOOD 35
- ▶ Khamatova A.A., Balmasova I.P., Chebotareva T.A.
POLYMORPHISMS OF INTERFERON γ AND NKG2D RECEPTOR GENES IN PREDICTING VERTICAL
TRANSMISSION OF HIV/HCV COINFECTION 44
- ▶ Khalturina E.O., Nesterova I.V., Malinovskaya V.V., Myandiev M.S.
INTERFERON SYSTEM IN TYPICAL CHRONIC AND ATYPICALLY OCCURRING CHRONIC ACTIVE HERPES
VIRUS INFECTIONS 58

Epidemiology, Allergology and immunology

- ▶ Trunova O.A., Skrypka L.V., Bagriy A.E., Reznichenko N.A.
IMMUNOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL EFFECTIVENESS OF TULAREMIA VACCINATION
IN THE DONBASS REGION 66

Obstetrics and gynecology

- ▶ Kantsurova M.R., Rymashevsky A.N., Voloshin V.V., Sapronova N.G., Todorov S.S., Rymashevsky M.A., Kantsurov R.N.
RESULTS OF LIGATION THE INTERNAL ILIAC AND OVARIAN ARTERIES IN THE EXPERIMENT 77
- ▶ Strupeneva U.A., Efimova-Korzeneva O.A., Kluchnikova E.I.
CLINICAL CASES OF AN ACCESSORY SPLEEN IN THE PELVIC AND PELVIC SPLENOSIS 83
- ▶ Tyo S.A., Turkina O.S.
CLINICAL OBSERVATION OF EARLY PRENATAL DIAGNOSIS OF THE CORONARY OF HYPOSPADIA 89

Psychiatry and Narcology

- ▶ Soldatkin V.A., Soldatkina S.V.
10 MYTHS ABOUT PSYCHOSOMATICS 96

Internal diseases

- ▶ Pakhnova L.R., Bashkina O.A., Voronina L.P.
THE ROLE OF CARDIOTROPHIN-1 IN CHRONIC HEART FAILURE 108

Pediatrics

- ▶ Levchin A.M., Lebedenko A.A., Ershova I.B., Rogovtsova A.G.
DYNAMICS OF INDICATORS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE BODY AND WORKING CAPACITY IN YOUNG
SCHOOLCHILDREN WITH DIFFERENT SCHOOL SUCCESS 114

Occupational medicine

- ▶ Amamchyan A.E., Gafiyatullina G.Sh.
NEUROPLASTICITY AS THE BASIS OF MOTOR REHABILITATION 122

Оригинальная статья
УДК 618;616:612.017.1
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-5-10>

Особенности цитокинопродукции на системном и локальном уровне у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом

М.А. Левкович¹, Н.В. Ермолова¹, И.И. Крукиер¹, В.В. Авруцкая¹, Ю.А. Петров¹, А.А. Григорьянц²,
А.В. Забайрачная³

¹Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

³Городская больница скорой медицинской помощи, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Левкович Марина Аркадьевна, xlma@mail.ru.

Аннотация. Цель: установить особенности цитокинопродукции у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом при различных стадиях заболевания. **Материалы и методы:** в исследование вошли 52 пациентки с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ): I группа — 31 пациентка с I–II стадиями НГЭ, II группа — 21 больная с III–IV стадиями заболевания, контрольная группа — 20 женщин без эндометриоза. Образцы сыворотки крови были получены до анестезии, а образцы перитонеальной жидкости (ПЖ) — при эндоскопическом обследовании. Определение содержания цитокинов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости проводили методом иммуноферментного анализа на многофункциональном счётчике для иммуноферментных исследований с программным обеспечением Victor (Финляндия). TNF-α, IL-10 — с использованием реактивов фирмы BenderMed Systems (Austria). IL-13, IL-18 с использованием реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (США) согласно рекомендациям производителя. Для формирования базы данных и проведения статистического исследования использовали пакеты прикладных программ («Мегастат» и Statistica 10.0). Для определения статистических различий между группами для независимых групп применялся критерий Манна-Уитни, для зависимых — критерий Вилкоксона. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Данные представлены в виде медианы и квартилей. **Результаты:** при I–II стадиях НГЭ выявлено повышение уровня TNF-α, IL-18 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости, что может стимулировать пролиферацию, инвазию клеток эндометрия и неоваскуляризацию, III–IV стадия заболевания характеризовалась повышением уровня TNF-α, IL-10, IL-13 в перитонеальной жидкости, что способствует прогрессированию заболевания за счёт уклонения эктопических клеток эндометрия от иммунного контроля. **Заключение:** выявленные особенности продукции про и противовоспалительных цитокинов на системном и локальном уровне при различных стадиях НГЭ подтверждают их значимость в развитии заболевания. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на понимание механизмов, лежащих в основе прогрессирования НГЭ и разработку способов ранней диагностики.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, цитокины, сыворотка крови, перитонеальная жидкость.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Левкович М.А., Ермолова Н.В., Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Петров Ю.А., Григорьянц А.А., Забайрачная А.В. Особенности цитокинопродукции на системном и локальном уровне у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):5-10. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-5-10.

Features of cytokine production at the systemic and local level in patients of reproductive age with external genital endometriosis

M.A. Levkovich¹, N.V. Ermolova¹, I.I. Krukier¹, V.V. Avrutsкая¹, Yu.A. Petrov¹, A.A. Grigoryants²,
A.V. Zabayrachnaya³

¹Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

³City Emergency Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Marina A. Levkovich, xlma@mail.ru.

Annotation. Objective: to establish the features of cytokine production in patients of reproductive age with external genital endometriosis at various stages of the disease. **Materials and methods:** the study included 52 patients with external genital endometriosis (EGE). Group I consisted of 31 patients with stages I–II of EGE, group II — 21 patients with stages III–IV of the disease, control group — 20 women without endometriosis. Serum samples were obtained before anesthesia, and peritoneal fluid (PF) samples were obtained during endoscopic examination of patients. Determination of the content of cytokines in blood serum and peritoneal fluid was carried out by enzyme immunoassay using a multifunctional counter for enzyme immunoassays with Victor software (Finland). TNF- α , IL-10 — using reagents from BenderMed Systems (Austria). IL-13, IL-18 using reagents from Cloud-CloneCorp (USA) according to the manufacturer's recommendations. Application software packages (Megastat and Statistica 10.0) were used to create a database and conduct statistical research. To determine statistical differences between groups, the Mann-Whitney test was used for independent groups and the Wilcoxon test for dependent groups. P values less than 0.05 were considered statistically significant. Data are presented as median and quartiles. **Results:** at stages I–II of EGE, an increase in the level of TNF- α , IL-18 was detected in the blood serum and peritoneal fluid, which can stimulate proliferation, invasion of endometrial cells and neovascularization; stage III–IV of the disease was characterized by an increase in the level of TNF- α , IL-10, IL-13 in the peritoneal fluid, which promotes disease progression by evading ectopic endometrial cells from immune control. **Conclusion:** the identified features of the production of pro- and anti-inflammatory cytokines at the systemic and local level at various stages of EGE confirm their importance in the development of the disease. Further research is needed to understand the mechanisms underlying the progression of NGE and to develop methods for early diagnosis.

Keywords: external genital endometriosis, cytokines, blood serum, peritoneal fluid.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Levkovich M.A., Ermolova N.V., Krukier I.I., Avrutskaya V.V., Petrov Yu.A., Grigoryants A.A., Zabayrachnaya A.V. Features of cytokine production at the systemic and local level in patients of reproductive age with external genital endometriosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):5-10. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-5-10.

Введение

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) — хроническое воспалительное гинекологическое заболевание, характеризующееся имплантацией эндометриoidных образований за пределами матки, которое поражает около 6–10% женщин репродуктивного возраста. При этом пациентки страдают от изнурительных болей в области таза, дисменореи, диспареунии, бесплодия [1,2,3]. Для объяснения патогенеза эндометриоза было предложено множество теорий и гипотез. Наиболее широко распространённой теорией, объясняющей этиологию эндометриоза, является гипотеза ретроградной менструации, при этом жизнеспособные менструальные фрагменты проходят обратно через фаллопиевы трубы в брюшную полость, что впоследствии приводит к имплантации этих клеток во внematочные ectopические участки. Однако эта теория не объясняет наличие заболевания в раннем пубертатном периоде у подростков и то, почему эндометриоз встречается только у определенной части женского населения [4].

В последние годы выдвинуто предположение о возможной роли нарушения иммунного гомеостаза в патогенезе НГЭ [5]. Воспаление брюшины и дисрегуляция работы иммунной системы являются основными компонентами в патогенезе эндометриоза. У больных с эндометриoidными поражениями наблюдаются выраженные изменения факторов иммунитета в циркулирующей крови и перитонеальной жидкости. Иммунные клетки, такие как макрофаги, естественные клетки-киллеры (NK), дендритные клетки (ДК), нейтрофилы, T- и B-лимфоциты. Также медиаторы воспаления способствуют имплантации и фиброгенезу эндометриoidных поражений [6]. Известно, что цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ. При НГЭ в сыворотке крови и перитонеальной жидкости значительно возрастает концентрация провоспалительных цитокинов, продуцируемых в основном макрофагами, которые могут способствовать

образованию эндометриoidных кист яичников, вызывая воспалительные реакции и нарушая течение постовуляторных процессов [7].

Продemonстрировано повышение перитонеального уровня IL-18 у больных НГЭ, что приводило к выработке простагландинов и болевому синдрому [8]. Более того, цитокины в перитонеальной жидкости могут напрямую стимулировать пролиферацию, инвазию клеток эндометрия и неоваскуляризацию, ускоряя прогрессирование эндометриoidных поражений [9]. Хотя НГЭ считается воспалительным заболеванием, однако все большее число исследований предполагает, что дифференциальная экспрессия противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-13) происходит у женщин с эндометриозом, в том числе в сыворотке крови, перитонеальной жидкости и ectopических поражениях. Эти противовоспалительные цитокины также могут играть роль в прогрессировании эндометриоза, в том числе путём содействия выживанию, росту, инвазии, дифференцировке, ангиогенезу и уклонению эндометриoidных поражений от иммунного надзора [10]. Дисфункция иммунного микроокружения усиливает адгезию, пролиферацию и инвазию клеток эндометрия, способствуя развитию эндометриоза. На сегодняшний день очевидно, что в формировании НГЭ значительную роль играют нарушения иммунной системы, однако данные, полученные различными исследователями достаточно противоречивы. Необходимы новые сведения для разработки диагностических биомаркеров и стратегий терапии эндометриоза.

Цель исследования — установить особенности цитокинопродукции у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом при различных стадиях заболевания.

Материалы и методы

В исследовании вошли 52 пациентки с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ): I группа — 31 пациентка с

I–II стадиями НГЭ, II группа — 21 больная с III–IV стадиями заболевания, контрольная группа — 20 женщин без эндометриоза. Образцы сыворотки крови были получены до анестезии, а образцы перитонеальной жидкости (ПЖ) — при эндоскопическом обследовании пациенток. Определение содержания цитокинов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости проводили методом иммуноферментного анализа на многофункциональном счетчике для иммуноферментных исследований с программным обеспечением Victor (Финляндия), TNF- α , IL-10 — с использованием реактивов фирмы BenderMed Systems (Austria), IL-13, IL-18 — с использованием реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (США) согласно рекомендациям производителя. Для формирования базы данных и проведении статистического исследования использовали пакеты прикладных программ («Мегастат» и Statistica 10.0). Для определения статистических различий между группами применялся критерий Манна-Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Данные представлены в виде медианы и квартилей.

Результаты

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый преимущественно активированными макрофагами. Он способствует выработке других провоспалительных цитокинов, участвует в нормальной физиологии пролиферации и отторжения эндометрия [11]. У женщин в I группе по сравнению с контрольной выявлено статистически значимое повышение содержания TNF- α в сыворотке крови

($p < 0,05$). При сравнении показателей между группами обнаружено, что уровень TNF- α в I группе превышал показатели во II группе в 1,4 раза ($p < 0,05$). Исследование уровня TNF- α в перитонеальной жидкости в обеих исследуемых группах показало статистически значимое повышение по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), наибольший его уровень отмечен в I группе, что превышало показатели в контрольной группе в 1,3 раза (табл.).

IL-18 может регулировать провоспалительные цитокины, действовать как мощный ангиогенный фактор, индуцируя миграцию эндотелиальных клеток и увеличивая выработку матриксных металлопротеиназ, является доминирующим цитокином, участвующим в менструальном цикле.

В I группе по сравнению с контрольной выявлено статистически значимое повышение содержания IL-18 в сыворотке крови ($p < 0,05$). При сравнении показателей между группами различий не обнаружено. Исследование уровня IL-18 в перитонеальной жидкости показало статистически значимое его повышение у пациенток с различными стадиями эндометриоза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Наибольший его уровень зарегистрирован в I группе, что превышало показатели в контрольной группе в 2,4 раза (табл.).

IL-10 оказывает супрессивное действие, подавляя Th17 и развитие воспаления, приводя к редукции иммунного ответа против имплантатов эндометрия, способствуя развитию эндометриоза. У пациенток с НГЭ по сравнению с контрольной группой отмечается статистически значимое повышение IL-10 только в перитонеальной жидкости ($p < 0,05$), наибольшие значения отмечены

Таблица / Table

Показатель, пг/мл Indicator, pg/ml	Клинические группы Clinical groups		
	I группа I group (n=31)	II группа II group (n=21)	Контроль Control (n=20)
TNF- α (сыворотка крови / blood serum)	12,11(9,1;13,8)* ▲	8,67(6,9;14,45)	7,9(6,25;14,91)
TNF- α (ПЖ / peritoneal fluid)	14,1(8,6;20,8)*	13,7 (7,54;18,8)*	10,6(7,16;16,8)
IL-18 (сыворотка крови / blood serum)	33,7(25,3;44,9) *	26,4(18,9;32,3)	19,7(16,3;25,9)
IL-18 (ПЖ / peritoneal fluid)	76,9(50,3;85,6)* ▲	55,4(48,4;60,1)*	32,4(22,3;40,9)
IL-10 (сыворотка крови / blood serum)	7,71(3,8;10,05)	7,12(2,58;7,4)	7,23(2,0;11,1)
IL-10 (ПЖ / peritoneal fluid)	9,24(6,9;14,5)*	12,2(6,9;20,33)*	6,9(3,98;12,1)
IL-13 (сыворотка крови / blood serum)	7,95(5,9;9,2)	6,62(4,44;13,3)	6, 1(3,9;9,8)
IL-13(ПЖ / peritoneal fluid)	5,5(3,2;7,5)	9,9(8,2;11,9)* ▲	4,2(3,5;6,9)

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); ▲ — статистически значимые различия между I и II группой ($p < 0,05$).

Note: * — statistically significant differences compared to the control group ($p < 0.05$); ▲ — statistically significant differences between groups I and II ($p < 0.05$).

во II группе, что превышало уровень в контрольной группе в 1,77 раз (табл.).

IL-13-противовоспалительный цитокин может способствовать изменению иммунной регуляции при эндометриозе, ограничивая местное воспаление, а также приводя к удалению апоптотических клеток. У женщин с поздней стадией заболевания по сравнению с контрольной и I группой отмечается статистически значимое повышение IL-13 только в перитонеальной жидкости ($p < 0,05$) (табл.).

Полученные данные свидетельствуют о том, что решающее значение в прогрессировании заболевания имеют изменения, происходящие в перитонеальной полости на локальном уровне.

Обсуждение

Наружный генитальный эндометриоз определяется как заболевание, при котором железы и строма эндометрия периодически разрастаются и распространяются за пределы полости матки, что приводит к тяжёлой хронической боли в области таза и бесплодию. Нарушенный иммунный ответ против клеток эндометрия не только не может эффективно удалять остатки эндометрия в полости таза из менструального кровотока, но также может способствовать его имплантации, неоангиогенезу и пролиферации.

TNF- α является воспалительным цитокином, играющим решающую роль в активации факторов транскрипции, участвующих в воспалении, стимулирует экспрессию матриксных металлопротеиназ эндометриоидными тканями, которые участвуют в инвазии и remodelировании матрикса эндометриоидных поражений. Нами выявлено повышение уровня TNF- α в сыворотке крови и перитонеальной жидкости только при ранних стадиях заболевания, что согласуется с данными [12] о роли TNF- α в возникновении и закреплении эндометриоидных имплантатов.

IL-18 может активировать Th1-опосредованный иммунный ответ, стимулировать синтез провоспалительных цитокинов, являясь индуктором воспалительного процесса в брюшной полости. Наше исследование показало статистически значимое повышение уровня IL-18 в перитонеальной жидкости в обеих исследуемых группах,

а в сыворотке крови — при 1–2 стадии заболевания по сравнению с пациентками без эндометриоза. Повышение уровня IL-18 может приводить к усилению адгезии и пролиферации эктопических клеток эндометрия.

Хроническое воспаление играет важную роль в возникновении и развитии эндометриоза, особенно на ранних стадиях заболевания. Поэтому часто утверждается, что эндометриоз — это с иммунологической точки зрения воспалительное заболевание, однако противовоспалительные цитокины также участвуют в патогенезе НГЭ.

Продукция IL-10 клетками имеет решающее значение для ограничения аутоиммунных и воспалительных реакций. У женщин с НГЭ по сравнению с контрольной группой отмечается статистически значимое повышение уровня IL-10 только в перитонеальной жидкости, при этом наибольшие значения отмечены при поздних стадиях заболевания.

IL-13, секретируемый преимущественно клетками Th2-типа, может стимулировать дифференцировку В-лимфоцитов, ингибировать продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов и хемокинов. У женщин с поздней стадией заболевания (II группа) по сравнению с контрольной и I группой отмечается статистически значимое повышение IL-13 только в перитонеальной жидкости. Повышение уровня противовоспалительных цитокинов на поздних стадиях заболевания может играть двоякую роль в иммунной регуляции эндометриоидного микроокружения. С одной стороны, противовоспалительные цитокины ускоряют развитие заболевания за счёт уклонения от иммунного контроля эктопических клеток эндометрия, а с другой — они ограничивают процесс воспаления.

Заключение

Таким образом, выявленные особенности продукции про- и противовоспалительных цитокинов на системном и локальном уровне при различных стадиях НГЭ подтверждают их значимость в развитии заболевания. Необходимо дальнейшие исследования, направленные на понимание механизмов, лежащих в основе прогрессирования эндометриоза и разработку способов ранней диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макиян З.Н., Савилова А.М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015;21(4):8–16. Adamyan L.V., Farkhat K.N., Makiyan Z.N., Savilova A.M. Molekulyarno-biologicheskaya kharakteristika eutopicheskogo i ektopicheskogo endometriya (obzor literatury). *Problemy reproduksii*. 2015;21(4):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20152158-16>
2. Ермолова Н.В., Левкович М.А., Петров Ю.А., Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Савченко А.В. Значение метаболических нарушений при бесплодии и невынашивании беременности у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2022;71(4):21–31. <https://doi.org/10.17816/JOWD106001> Ermolova N.V., Levkovich M.A., Petrov Y.A., Avrutskaya V.V., Krukier I.I., Savchenko A.V. Significance of metabolomic disorders in infertility and miscarriage in patients with endometriosis. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2022;71(4):21–31. <https://doi.org/10.17816/JOWD106001>
3. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>
4. Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(2):191–198. <https://doi.org/10.1111/jog.13559>
5. Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Особенности планирования и ведения беременности у женщин с генитальным эндометриозом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;3:176–185.

- Yarmolinskaya M.I., Selkov S.A. Peculiarities of pregnancy planning and management of pregnancy in women with pelvic endometriosis. *Journal of obstetrics and womans diseases*. 2011;3:176–185. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 16895207
6. Левкович М.А., Ермолова Н.В., Аванесова Т.Г., Маркарян И.В. Современные взгляды на патогенез генитального эндометриоза: роль гормональных, иммунологических, генетических факторов. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;20(2-2):185–189.
Levkovich M.A., Yermolova N.V., Avanesova T.G., Markaryan I.V. Modern views on the pathogenesis of genital endometriosis: the role of hormonal, immunological, genetic factors. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2017;20(2-2):185–189. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 29947645
 7. Аванесова Т.Г., Левкович М.А., Ермолова Н.В., Палиева Н.В., Петров Ю.А. Роль интерлейкина-8 и полиморфизма его гена в формировании наружного генитального эндометриоза у пациенток репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:124–129.
Avanesova T.G., Levkovich M.A., Yermolova N.V., Paliyeva N.V., Petrov YU.A. The role of interleukin-8 (IL-8) and polymorphism of IL-8 gene in formation of external genital endometriosis in patients of reproductive age. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2021;3:124–129. (In Russ.)
<https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.124-129>
 8. Chen LH, Chan SH, Li CJ, Wu HM, Huang HY. Altered Expression of Interleukin-18 System mRNA at the Level of Endometrial Myometrial Interface in Women with Adenomyosis. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(11):5550–5561.
<https://doi.org/10.3390/cimb44110376>
 9. Zhang T, De Carolis C, Man GCW, Wang CC. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):945–955.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.03.017>
 10. Zhou WJ, Yang HL, Shao J, Mei J, Chang KK, et al. Anti-inflammatory cytokines in endometriosis. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(11):2111–2132.
<https://doi.org/10.1007/s00018-019-03056-x>
 11. Malutan AM, Drugan T, Costin N, Ciordea R, Bucuri C, et al. Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(1):96–102.
<https://doi.org/10.5114/ceji.2015.50840>
 12. Babaabasi B, Ahani A, Sadeghi F, Bashizade-Fakhar H, Khorram Khorshid HR. The Association between TNF-alpha Gene Polymorphisms and Endometriosis in An Iranian Population. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(1):6–11.
<https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5542>

Информация об авторах

Левкович Марина Аркадьевна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии научно исследовательского института акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; xlma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

Ермолова Наталья Викторовна, д.м.н., доцент, руководитель акушерско-гинекологического отдела научно исследовательского института акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; n.ermolova@rniiar.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6537-3436>

Крукиер Ирина Ивановна, д.б.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела научно исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; biochem@rniiar.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>

Авруцкая Валерия Викторовна, д.м.н., доцент, руководитель амбулаторно-консультативного отделения научно исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; v.avrutskaya@rniiar.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>

Петров Юрий Алексеевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии N 2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; mr.doktorpetrov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

Григорьянц Армен Александрович, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; mr.vanhelsink@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9333-2578>

Забайрачная Анастасия Викторовна, врач акушер-гинеколог, Городская больница скорой медицинской помощи, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Marina A. Levkovich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher employee of the department of allergic and autoimmune diseases in pediatrics, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; xlma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

Natalya V. Ermolova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; n.ermolova@rniiar.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6537-3436>

Irina I. Krukier, Dr. Sci. (Bio.), Leading Researcher of the Obstetrics and Gynecology Department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; biochem@rniiar.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>

Valeria V. Avrutskaya, Dr. Sci. (Med.), associate professor, and supervisor. outpatient consultation department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; v.avrutskaya@rniiar.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>

Yuri A. Petrov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head. Department of Obstetrics and Gynecology N 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; mr.doktorpetrov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

Armen A. Grigoryants, Cand. Sci. (Med.), assistant at the department of obstetrics and gynecology with a further vocational training course, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; mr.vanhelsink@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9333-2578>

Anastasia V. Zabayrachnaya, obstetrician-gynecologist, City Emergency Hospital, Rostov-on-Don, Russia.

Вклад авторов

М.А. Левкович, Н.В. Ермолова, Крукиер И.И. — концепция и дизайн исследования;

А.А. Григорьянц, А.В. Забайрачная — сбор и обработка материала;

М.А. Левкович, Н.В. Ермолова, И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, Ю.А.Петров — анализ полученных данных, написание текста статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contribution

M.A. Levkovich, N.V. Ermolova, Krukier I.I. — concept and design of the study;

A.A. Grigoryants, A.V. Zabayrachnaya — collection and processing of material;

M.A. Levkovich, N.V. Ermolova, I.I. Krukier, V.V. Avrutskaya, Yu.A. Petrov — analysis of the data obtained, writing the text of the article.

All authors made significant contributions to the research and preparation of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 12.09.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 23.10.2023

Оригинальная статья
УДК: 615.065: 616-056.3
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-11-16>

Фиксированная лекарственная эритема на флуконазол

Т.Н. Мясникова, Т.В. Латышева, Т.С. Романова, В.В. Смирнов

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Лицо, ответственное за переписку: Татьяна Николаевна Мясникова, t_miasnikova@mail.ru

Аннотация. Цель: охарактеризовать группу пациентов с фиксированной лекарственной эритемой (ФЛЭ) на флуконазол для определения чувствительности и специфичности местного провокационного аппликационного теста (МПАТ) и оценки перекрестной аллергенной реактивности с другими противогрибковыми препаратами группы азолов. **Материалы и методы:** проведено проспективное исследование в период с 2012 по 2022 гг. Проконсультировано 347 пациентов с лекарственной аллергией замедленного типа (ЛАЗТ), ФЛЭ можно предположить у 86 пациентов (24,8%), из них у 23 на флуконазол (26,8%). В исследовании приняли участие пациенты с предполагаемой ФЛЭ на флуконазол (n=23). МПАТ с флуконазолом проведен 12 пациентам, провокационный тест (ПТ) с кетоконазолом — 17, ПТ с итраконазолом — 15, ПТ с флуконазолом — 1. **Результаты:** соотношение мужчин и женщин — 1:6,3, средний возраст — 30,39±10,23 лет. У 1 пациента диагноз ФЛЭ на флуконазол снят. Количество реакций: 1 — у 2 пациентов (9,1%), более одной реакции — у 20 (90,9%). Сопутствующая атопия выявлена у 4 пациентов (18,2%). Чувствительность МПАТ для диагностики ЛАЗТ при ФЛЭ на флуконазол составила 41,7%, специфичность — 100%, частота ложноотрицательных результатов — 58,3%, положительная предсказательная ценность — 100%. ПТ с кетоконазолом, итраконазолом отрицательный в 100% случаев. **Заключение:** полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ФЛЭ на флуконазол в подавляющем большинстве случаев развивается у женщин в возрасте от 19 до 30 лет. Так как пациенты с ФЛЭ на флуконазол хорошо переносят кетоконазол и итраконазол, для них с высокой степенью вероятности возможна замена флуконазола на один из этих препаратов. МПАТ целесообразно применять для диагностики ФЛЭ на флуконазол, так как он абсолютно безопасен для пациента, позволяет избежать проведения ПТ у 42% пациентов. Важно отметить, что при своевременной постановке правильного диагноза более, чем в 90% случаев, можно профилактировать развитие повторной реакции на флуконазол.

Ключевые слова: фиксированная лекарственная эритема, лекарственная аллергия замедленного типа, флуконазол.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мясникова Т.Н., Латышева Т.В., Романова Т.С., Смирнов В.В. Фиксированная лекарственная эритема на флуконазол. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):11-16. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-11-16.

Fixed drug eruption caused by fluconazole

T.N. Myasnikova, T.V. Latysheva, T.S. Romanova, V.V. Smirnov

National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Tatiana N. Myasnikova, t_miasnikova@mail.ru

Abstract. Objective: to characterize a group of patients with fixed drug erythema (FDE) caused by fluconazole to determine the sensitivity and specificity of the local provocative application test (LPAT) and to evaluate cross-allergenic reactivity with other antifungal drugs of the azole group. **Materials and methods:** a prospective study was conducted in the period from 2012 to 2022. 347 patients with delayed drug hypersensitivity (DDH) were consulted, FDE could be suspected in 86 patients (24.8%), of which 23 patients were caused by fluconazole (26.8%). We included patients with suspected fluconazole FDE (n=23). LPAT with fluconazole was performed in 12 patients, drug provocation test (DPT) with ketoconazole — 17, DPT with itraconazole — 15, DPT with fluconazole — 1. **Results:** the ratio of men and women was 1:6.3, the average age was 30.39±10.23 years. In 1 patient, the diagnosis of FDE caused by fluconazole was withdrawn. Number of reactions: 1 — in 2 patients (9.1%), more than one reaction — in 20 (90.9%). 4 patients (18.2%) had atopy. Sensitivity of LPAT for diagnosing DDH in FDE caused by fluconazole was 41.7%, specificity — 100%, false-negative rate — 58.3%, positive predictive value — 100%. DPT with ketoconazole, itraconazole was negative in 100% of cases. **Conclusions:** the results obtained allow us to conclude that FDE caused by fluconazole in the vast majority of cases developed in women aged 19 to 30 years. Since patients with FDE caused by fluconazole tolerate ketoconazole and itraconazole well, it is highly likely that they can switch from fluconazole to one of these drugs. LPAT should be used for diagnosing FDE caused by fluconazole, since it was absolutely safe for the patient and allowed avoiding DPT in 42% of patients. Importantly that the timely and correct diagnosis in more than 90% of cases, it was possible to prevent the development of a repeated reaction to fluconazole.

Keywords: fixed drug eruption, delayed drug hypersensitivity, fluconazole.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Myasnikova T.N., Latysheva T.V., Romanova T.S., Smirnov V.V. Fixed drug eruption caused by fluconazole. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):11-16. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-11-16.

Введение

Лекарственная аллергия замедленного типа (ЛАЗТ) — это гетерогенная группа аллергических реакций, как по патогенезу, так и по клинической картине. В отличие от немедленных реакций в случаях с ЛАЗТ не всегда легко установить связь между приёмом лекарственного препарата (ЛП) и появлением симптомов, особенно, если интервал между этими двумя событиями составил более 24 часов. Нередко ни пациенты, ни врачи не связывают течение кожного процесса с ЛАЗТ, особенно при фиксированной лекарственной эритеме (ФЛЭ), которая среди поражений кожи при ЛАЗТ встречается в 14–22% случаев [1], по данным Романовой Т.С. — в 27%¹.

Клинически ФЛЭ всегда проявляется эритемой или отечной бляшкой с чёткими границами. Высыпания единичные, не сливающиеся. Цвет бляшки — от эритематозного до фиолетового, в центре может образоваться булла. Характерными признаками ФЛЭ является то, что при последующих эпизодах высыпания возникают на одном и том же месте, на их месте сохраняется поствоспалительная пигментация, как правило, в течение нескольких месяцев. С каждым последующим эпизодом высыпаний становится больше. Возможно поражение слизистых (глаз, рта, половых). При этом ФЛЭ относится к нетяжёлым проявлениям ЛАЗТ, но редко может возникать генерализованная буллезная форма ФЛЭ. После повторного приёма ЛС клинические проявления возникают через промежуток времени от 30 минут до 8 часов [2]. Наиболее частыми ЛП-триггерами являются барбитураты, флуконазол, метамизол натрия, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (чаще коксибы, оксикамы), антибактериальные сульфаниламиды, карбамазепин и другие. Ранее в нашей стране наиболее частым ЛП-триггером был диметилфторпропансульфонат натрия (унитиол)².

В настоящее время противогрибковые ЛП группы азолов широко применяются в клинической практике. В этой группе выделяют ЛП группы триазолов (флуконазол, итраконазол, вариконазол), имидазолы (кетоназол, миконазол, клотримазол). К группе азолов также относятся нитроимидазолы (метронидазол, тинидазол, орнидазол и другие), бензимидазолы (албендазол, мебендазол и другие).

Как правило, лекарственная аллергия на флуконазол проявляется ФЛЭ [3,4,5,6,7,8,9], но описаны единичные случаи острого генерализованного экзантематозного

пустулеза [10], синдрома Свита [11]. В настоящее время нет системных обзоров по ФЛЭ на флуконазол, так как это очень редко встречающаяся патология. В литературе, как правило, описаны единичные случаи, при этом данные о перекрёстных реакциях внутри группы азолов противоречивы. Описаны единичные случаи перекрёстных реакций между флуконазолом и другими азолами (с тинидазолом [4], орнидазолом [3], итраконазолом [7]). Но описаны и клинические примеры с отсутствием перекрёстной аллергии между флуконазолом и другими азолами (с итраконазолом, кетоконазолом, метронидазолом [3], итраконазолом [5], кетоконазолом [7]).

Для выявления предположительного причинно-значимого ЛП, характера лекарственной аллергии собирают фармакологический анамнез, изучают медицинскую документацию, клиническую картину заболевания в острую фазу или фотографии высыпаний после перенесённой реакции. Для подтверждения причинно-значимого ЛП применяется местный провокационный аппликационный тест (МПАТ), который проводят только на участках поствоспалительной пигментации, так как проведение его на интактной коже неинформативно. Показано, что чувствительность данного метода при ФЛЭ составляет 43% [12]. По литературным данным, МПАТ с противогрибковыми препаратами проведены в 5 случаях, из них в 3 случаях получен положительный результат [5,6,9], а в 2 — отрицательный [3,8].

Таким образом, необходимо изучение перекрёстной аллергенной реактивности внутри группы азолов, оценка информативности кожного тестирования для диагностики ЛАЗТ на азолы.

Цель исследования — охарактеризовать группу пациентов с фиксированной лекарственной эритемой (ФЛЭ) на флуконазол для определения чувствительности и специфичности местного провокационного аппликационного теста (МПАТ) и оценки перекрёстной аллергенной реактивности с другими противогрибковыми препаратами группы азолов.

Материалы и методы

Проспективное исследование проведено после получения разрешения локального этического комитета. В период за 2012–2022 гг. в отделении иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России было проконсультировано 347 пациентов с ЛАЗТ, у 86 пациентов (24,8%) можно было предположить ФЛЭ, у 23 пациентов — ФЛЭ на флуконазол (26,8%). В исследовании приняли участие пациенты с предполагаемой ФЛЭ на флуконазол (n=23).

Тестирование с ЛП проводилось после получения письменного информированного согласия. МПАТ с флуконазолом (15%-ный раствор в вазелиновом масле) проведён 12 пациентам, с кетоконазолом (20%-ный раствор в вазелиновом масле) — 7, с итраконазолом (10%-ный раствор в вазелиновом масле) — 8 (нераздражающая

¹ Романова Т.С. Особенности диагностики in vivo лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу: специальность 14.00.36: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Романова Татьяна Сергеевна. — Москва, 2018. — с.24.

² Романова Т.С. Особенности диагностики in vivo лекарственной аллергии, протекающей по замедленному типу: специальность 14.00.36: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Романова Татьяна Сергеевна. — Москва, 2018. — с.24.

Таблица / Table 1

Критерии оценки аппликационных тестов
Criteria for evaluating application tests

Символ Symbol	Клиническая картина Clinical picture	Оценка реакции Type of reaction
—	нет изменений no change	отрицательная реакция negative reaction
+	эритема, инфильтрация, папулы, везикулы, сливные везикулы erythema, infiltration, papules, vesicles, confluent vesicles	положительная реакция positive reaction
PP IR	пузырь, некроз bulla, necrosis	раздражающая реакция irritant reaction

концентрация ЛП для проведения МПАТ предварительно отработана на 10 здоровых добровольцах после получения письменного информированного согласия). Остальным 10 пациентам МПАТ с флуконазолом не проведён из-за отсутствия поствоспалительной пигментации (прошло длительное время после перенесенной реакции) или из-за отказа пациента.

Методика проведения МПАТ: на поствоспалительную пигментацию накладывается кусочек марли размером 1х1 см, смоченный суспензией ЛП в вазелиновом масле (15%-ный раствор флуконазола / 20%-ный раствор кетоконазола / 10%-ный раствор итраконазола). Сверху покрывают калькой размером 1х1 см. Фиксируют лейкопластырем. Оценивают реакцию через 48–72 часа. Если раньше 24 часов появлялись такие симптомы, как зуд, жжение, отёк, местное повышение температуры, то оценку теста проводили раньше. Отрицательный контроль (вазелиновое масло) ставился на другое поствоспалительное пятно, если это было возможно. В большинстве случаев отрицательного контроля не было (небольшое количество пятен поствоспалительной пигментации, неудобная локализация пятен и т.д.). Положительного контроля нет. Критерии оценки аппликационных тестов представлены в таблице 1.

Для оценки информативности МПАТ с флуконазолом использовались следующие данные, которые рассчитывались по соответствующим формулам:

чувствительность =

(число истинно положительных результатов /
общее число больных) × 100%;

специфичность =

(число истинно отрицательных результатов /
число больных без данного заболевания) × 100%;

частота ложноотрицательных результатов =

(число ложноотрицательных результатов /
общее число больных) × 100%;

положительная предсказательная ценность =

(число истинно положительных результатов /
(число истинно положительных результатов +
число ложноположительных результатов)) × 100%.

Провокационный тест (ПТ) с кетоконазолом проведен 17 пациентам, ПТ с итраконазолом — 15, ПТ с флуконазолом — 1.

Методика проведения ПТ: в 1 день — перорально 1/3 дозы (кетоконазол — 67 мг, итраконазол — 33 мг, флуконазол — 16 мг); на 4 день — перорально 2/3 дозы (кетоконазол — 134 мг, итраконазол — 66 мг, флуконазол — 32 мг).

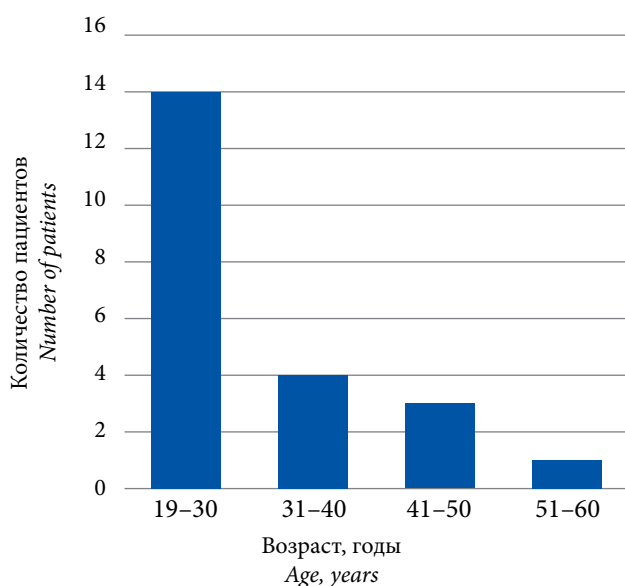


Рисунок 1. Возраст первого эпизода ФЛЭ на флуконазол (n=22)
Figure 1. Age of first episode of FDE caused by fluconazole (n=22)

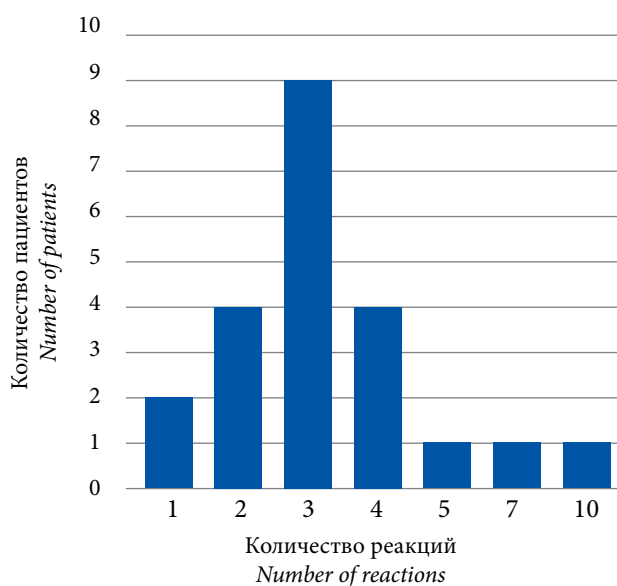


Рисунок 2. Количество реакций ФЛЭ на флуконазол (n=22)
Figure 2. Number of FDE reactions caused by fluconazole (n=22)

Результаты

У 1 пациента проведённые тесты с флуконазолом (в том числе и ПТ) — отрицательные, то есть диагноз ФЛЭ на флуконазол снят. Среди пациентов было 19 женщин, 3 мужчины (соотношение — 6,3:1). Средний возраст возникновения первой аллергической реакции на флуконазол — $30,39 \pm 10,23$ (минимальный возраст — 19 лет, максимальный — 60). Наиболее часто ФЛЭ на флуконазол отмечена у пациентов в возрасте от 19 до 30 лет (63,6%) (рис. 1).

У 2 пациентов отмечалась одна реакция, у 20 — более одной реакции (2 реакции — у 4, 3 — у 9, 4 — у 4, 5 — у 1, 7 — у 1, 10 — у 1), то есть у 20 (90,9%) пациентов ФЛЭ на флуконазол развивалась неоднократно (рис. 2).

У 17 (77,3%) пациентов ФЛЭ сопровождалась поражением слизистых оболочек. Сопутствующая атопия выявлена у 4 пациентов (18,2%). У всех пациентов с ФЛЭ на флуконазол не выявлено лекарственной аллергии на другие группы ЛП. У 3 пациентов сопутствующей патологией

был первичный иммунодефицит (у 2 — общая вариабельная иммунная недостаточность, у 1 — наследственный ангионевротический отек).

У всех пациентов клинические проявления последующих реакций ФЛЭ на флуконазол становились тяжелее (увеличение количества пятен, образование булл), но трансформации в другие более тяжелые буллезные дерматозы не отмечалось.

Время между последней перенесенной реакцией и МПАТ с флуконазолом составило $2,21 \pm 1,78$ месяца. Положительный результат МПАТ с флуконазолом получен у 5 (41,7%) пациентов. Таким образом, чувствительность МПАТ для диагностики ФЛЭ на флуконазол составила 41,7%, специфичность — 100%, частота ложноотрицательных результатов — 58,3%, положительная предсказательная ценность — 100%.

ПТ с кетоконазолом (n=17) и итраконазолом (n=15) — отрицательный у всех пациентов, то есть в 100% случаев (табл. 2).

Таблица / Table 2

ФЛЭ на флуконазол (n=22)
FDE caused by fluconazole (n=22)

№	Пол Sex	Возраст первой реакции Age of first reaction	Клинические проявления Clinical manifestations	Количество реакций Number of reactions	Время между тестировани- ем и реакцией Time between testing and reaction (month)	Аппликационный тест Application test			ПТ DPT	
						Кет Ket	Флу Flu	Итр Itr	Кет Ket	Итр Itr
1	м / m	42	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	5	1	нп / nd	+	нп / nd	-	нп / nd
2	Ж / F	30	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	3	1,5	-	+	-	-	нп / nd
3	Ж / F	27	ФЛЭ / FDE	3	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd
4	Ж / F	35	ФЛЭ / FDE	3	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd
5	м / m	30	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	4	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd
6	Ж / F	46	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	3	5	нп / nd	+	нп / nd	-	-
7	Ж / F	60	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	2	6	нп / nd	-	-	-	-
8	Ж / F	25	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	3	4	-	-	-	-	-
9	Ж / F	29	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	2	2	нп / nd	+	нп / nd	-	-
10	Ж / F	19	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	2	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd
11	Ж / F	23	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	3	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd	нп / nd
12	Ж / F	29	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	1	1	-	-	-	-	-
13	Ж / F	26	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	4	24	нп / nd	нп / nd	нп / nd	-	-
14	Ж / F	41	ФЛЭ / FDE	2	1	-	-	-	-	-
15	м / m	30	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	1	1	-	-	-	-	-
16	Ж / F	39	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	3	12	нп / nd	нп / nd	нп / nd	-	-
17	Ж / F	22	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	4	2	-	-	-	-	-
18	Ж / F	35	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	10	1	нп / nd	+	нп / nd	-	-
19	Ж / F	29	ФЛЭ / FDE	3	12	нп / nd	нп / nd	нп / nd	-	-
20	Ж / F	27	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	4	14	нп / nd	нп / nd	нп / nd	-	-
21	Ж / F	23	ФЛЭ / FDE	3	18	нп / nd	нп / nd	нп / nd	-	-
22	Ж / F	19	ФЛЭ+слиз / FDE+muc.	7	1	-	-	-	-	-

Примечания: + — положительный результат, - — результат отрицательный, нп — тест не проведён; Итр — итраконазол, Кет — кетоконазол, ПТ — провокационный тест, слиз — слизистые, Флу — флуконазол, ФЛЭ — фиксированная лекарственная эритема.

Notes: «+» — positive result, «-» — negative result, nd — test not done, Itr — Itraconazole, Ket — Ketoconazole, DPT — drug provocation test, muc. — mucous, Flu — Fluconazole, FDE — fixed drug erythema.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показывают, что ФЛЭ на флуконазол встречается в 6 раз чаще у женщин, чем у мужчин, что, вероятнее всего, объясняется более частым применением флуконазола женщинами. Наиболее часто ФЛЭ на флуконазол встречается у пациентов молодого возраста (19-30 лет). У детей ФЛЭ на флуконазол не отмечена, что можно объяснить редким применением противогрибковых препаратов, в том числе флуконазола, у детей.

Как правило, при ФЛЭ на флуконазол вовлекаются слизистые, что обуславливает более тяжёлое течение. Неоднократные реакции ФЛЭ на флуконазол у 90,9% пациентов свидетельствуют о несвоевременной постановке диагноза. По данным зарубежных коллег, последующая реакция ФЛЭ не трансформируется в более тяжёлые буллезные дерматозы, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз [2], что подтверждено и нашими результатами.

Несмотря на то, что чувствительность кожного тестирования для диагностики ФЛЭ на флуконазол — невысокая (41,7%), что соответствует проведённым ранее исследованиям при ФЛЭ [12], МПАТ показан, так как он абсолютно безопасен для пациента.

Если мы на этапе кожного тестирования подтвердим диагноз и выявим причинно-значимый ЛП даже у 42% больных, это позволит избежать проведения более опасного ПТ. Следует отметить, что специфичность и положительная предсказательная ценность МПАТ высока (100%), то есть при чётком следовании

методике получение ложноположительных результатов невозможно.

По нашим данным и по данным зарубежных коллег [3,5,7], перекрёстной лекарственной аллергии между противогрибковыми препаратами группы азолов, в том числе имидазолов, к которым относятся как флуконазол, так и итраконазол, при ФЛЭ не выявлено, то есть можно сделать вывод о том, что в данном случае развивается ФЛЭ на конкретное действующее вещество.

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ФЛЭ на флуконазол в подавляющем большинстве случаев развивается у женщин в возрасте от 19 до 30 лет. Так как пациенты с ФЛЭ на флуконазол хорошо переносят кетоконазол и итраконазол, для них с высокой степенью вероятности возможна замена флуконазола на один из этих препаратов. МПАТ целесообразно применять для диагностики ФЛЭ на флуконазол, так как он абсолютно безопасен для пациента, позволяет избежать проведения ПТ у 42% пациентов. Важно отметить, что при своевременной постановке правильного диагноза более, чем в 90% случаев, можно профилировать развитие повторной реакции на флуконазол. Несмотря на то, что выявленные тенденции и закономерности согласуются с литературными данными, из-за того, что ФЛЭ на флуконазол является довольно редкой патологией и количество проанализированных случаев недостаточно велико, чтобы сделать однозначные выводы относительно данной проблемы, требуется её дальнейшее изучение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Patel S, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Fixed Drug Eruptions: An Update, Emphasizing the Potentially Lethal Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):393–9. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00505-3>
2. Brockow K, Arden-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(1):14–27. <https://doi.org/10.1111/all.13562>
3. Bavbek S, Yilmaz I, Sözen ZÇ. Fixed drug eruption caused by ornidazole and fluconazole but not isoconazole, itraconazole, ketoconazole and metronidazole. *J Dermatol*. 2013;40(2):134–5. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12023>
4. Mithari HS, Gole PV, Kharkar VD, Mahajan SA. Generalized bullous fixed drug eruption to fluconazole; with cross-reactivity to tinidazole. *Indian J Dermatol*. 2019;64(4):335–7. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_431_18
5. Makris M, Fokoloros C, Syrmali A, Tsakiraki Z, Damaskou V, Papadavid E. Generalized bullous fixed drug eruption to fluconazole with positive patch testing and confirmed tolerance to itraconazole. *Iran J Allergy, Asthma Immunol*. 2021;20(2):255–8. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v20i2.6081>
6. Demir S, Cetin EA, Unal D, Coşkun R, Olgac M, et al. Generalized Fixed Drug Eruption Induced by Fluconazole Without Cross-Reactivity to Itraconazole: Lymphocyte Transformation Test Confirms the Diagnosis. *Drug Saf - Case Reports*. 2018;5(1):2–4. <https://doi.org/10.1007/s40800-017-0067-7>
7. Gupta R, Thami GP. Fixed drug eruption caused by itraconazole: reactivity and cross reactivity. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:521–2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.06.013>
8. Quint T, Wöhr S, Kinaciyan T. Fixed drug eruption caused by fluconazole—An underdiagnosed but recurrent problem. *Contact Dermatitis*. 2019;80(3):172–3. <https://doi.org/10.1111/cod.13149>
9. Tavallae M, Rad MM. Fixed drug eruption resulting from fluconazole use: A case report. *J Med Case Rep*. 2009;3:1–4. <https://doi.org/10.4076/1752-1947-3-7368>
10. Saliba E, Chrabieh R, Tannous Z. Fluconazole-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Am J Emerg Med*. 2021;39:254.e5–254.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.061>
11. Adler NR, Lin MJ, Cameron R, Gin D. Fluconazole-induced Sweet's syndrome: A novel association. *Australas J Dermatol*. 2018;59(2):160–1. <https://doi.org/10.1111/ajd.12709>
12. Barbaud A, Gonçalves M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45(6):321–8. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.450601.x>

Информация об авторах

Татьяна Николаевна Мясникова, к.м.н., старший научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>; e-mail: t_miasnikova@mail.ru

Татьяна Васильевна Латышева, проф., д.м.н., заведующая отделением интенсивной терапии, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>; e-mail: tv.latysheva@nrcii.ru

Татьяна Сергеевна Романова, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3350-3811>; e-mail: ts_romanova@mail.ru

Валерий Валерьевич Смирнов, д.фарм.н., заведующий научно-производственным комплексом, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>; e-mail: vall@mail.mipt.ru

Вклад авторов

Т.Н. Мясникова — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Т.Н. Мясникова, Т.С. Романова — получение и анализ данных;

Т.В. Латышева, В.В. Смирнов — окончательное утверждение версии для публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Tatiana N. Myasnikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Allergist, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8491-195X>; e-mail: t_miasnikova@mail.ru

Tatiana V. Latysheva, Professor, Dr. Sci. (Med.), Head of the intensive care unit, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>; e-mail: tv.latysheva@nrcii.ru

Tatiana S. Romanova, Cand. Sci. (Med.), Allergist, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3350-3811>; e-mail: ts_romanova@mail.ru

Valerii V. Smirnov, Dr. Sci. (Pharm.), Head of research and production complex, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>; e-mail: vall@mail.mipt.ru

Authors' contribution

T.N. Myasnikova — research design development, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article;

T.N. Myasnikova, T.S. Romanova — obtaining and analysis of the data;

T.V. Latysheva, V.V. Smirnov — final approval of the version for publication.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 30.08.2023

Принята к публикации / Accepted: 31.10.2023

Оригинальная статья

УДК: 616.155.32 – 097

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-17-21>

В-2 лимфоциты и баланс про и противовоспалительных цитокинов при инфекционном и аутоиммунном фенотипах общей вариабельной иммунной недостаточности

Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, М.В. Харитонов

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

Автор, ответственный за переписку: Ирина Ивановна Андреева, iai3012@rambler.ru.

Аннотация. Цель: сопоставительная характеристика субпопуляционного состава В-лимфоцитов и цитокинового спектра периферической крови при инфекционной и неинфекционной манифестации общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН). **Материалы и методы:** представлены результаты наблюдения 10 человек с диагнозом ОВИН. У 6 пациентов клиническим проявлением был инфекционный фенотип заболевания синопульмональной локализации. У 4 пациентов диагностированы болезнь Крона, гемолитическая анемия, аутоиммунный гепатит. Уровень цитокинов IL-4, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ в сыворотке крови определяли методом ИФА, фенотипическую характеристику В-клеток, клеток периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии. **Результаты:** у здоровых доноров доля В-клеток памяти составляет 30% от всех В-лимфоцитов, при инфекционной манифестации ОВИН — 12%, при аутоиммунной — 14%. Количество переключённых В-лимфоцитов памяти относительно общего пула В-2-клеток при инфекционной манифестации больше (2,3%), нежели при аутоиммунной (1,4%). У пациентов с инфекционной манифестацией по отношению к здоровым донорам группы сравнения увеличено содержание IFN- γ и TNF- α , отсутствуют отличия в сывороточном количестве IL-17, при аутоиммунных проявлениях содержание всех перечисленных цитокинов повышено, причем IFN- γ и TNF- α — в большей степени. **Заключение:** нарушение формирования В-лимфоцитов памяти и цитокиновая дисрегуляция иммунных процессов выявляются вне зависимости от варианта клинической манифестации ОВИН. Характер и степень изменений отличны в зависимости от клинического фенотипа заболевания.

Ключевые слова: В-лимфоциты памяти, фенотипы ОВИН, провоспалительные цитокины, иммунная дисрегуляция.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания МЗ РФ на выполнение прикладных научных исследований, № госрегистрации: 121070200070-4 от 02.07.2021.

Для цитирования: Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитонов М.В. В-2 лимфоциты и баланс про и противовоспалительных цитокинов при инфекционном и аутоиммунном фенотипах общей вариабельной иммунной недостаточности. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):17-21. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-17-21.

B-2 lymphocytes and the balance of pro and anti-inflammatory cytokines in infectious and autoimmune phenotypes of common variable immune deficiency

L.P. Sizyakina, I.I. Andreeva, M.V. Kharitonova

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

Corresponding author: Irina I. Andreeva, iai3012@rambler.ru.

Abstract. Objective: comparative characteristics of the subpopulation composition of B- lymphocytes and the cytokine spectrum of peripheral blood in infectious and non-infectious manifestations of CVID. **Materials and methods:** the results of observation of 10 people diagnosed with CVID have been presented. Six patients the clinical manifestation had an infectious phenotype of the disease of synopulmonary localization. Four patients were diagnosed with Crohn's disease, hemolytic anemia, and autoimmune hepatitis. The level of cytokines IL-4, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ in blood serum was determined by the ELISA, the phenotypic characteristic of B cells of peripheral blood cells was carried out by flow cytofluorimetry. **Results:** the proportion of memory B cells in the healthy donors is 30% of all B-lymphocytes, on infectious manifestation of CVID — 12%, with autoimmune — 14%. The number of switched memory B-lymphocytes relative to the total pool of B-2 cells in infectious manifestation is greater (2.3%) than in autoimmune ones (1.4%). In patients with infectious manifestations the content of IFN- γ and TNF- α was increased in

relation to healthy donors of the comparison group, there were no differences in the serum amount of IL-17, with autoimmune manifestations, the content of all these cytokines was increased, IFN- γ and TNF- α being to a greater extent. **Conclusion:** impaired formation of memory B-lymphocytes and cytokine dysregulation of immune processes are detected regardless of the variant of clinical manifestation of CVID. The nature and degree of changes differ depending on the clinical phenotype of the disease.

Keywords: memory B lymphocytes, CVID phenotypes, proinflammatory cytokines, immune dysregulation.

Financing. The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation for the implementation of applied scientific research, state registration number: 121070200070-4 dated 02.07.2021.

For citation: Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V. B-2 lymphocytes and the balance of pro and anti-inflammatory cytokines in infectious and autoimmune phenotypes of common variable immune deficiency. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):17-21. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-17-21.

Введение

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) представляет собой наиболее частый вариант первичного иммунодефицита (ПИД) с нарушением продукции антител [1]. Основная лабораторная диагностическая характеристика ОВИН — выраженная гипогаммаглобулинемия, а типичная клиническая — повышенная восприимчивость к инфекциям [2]. В то же время далеко не всегда инфекционная манифестация может определять лидирующую клиническую картину. Это связано с гетерогенностью механизмов развития гипогаммаглобулинемии при ОВИН. Нет единой генетической поломки, верифицирующей данный вариант врождённых ошибок иммунной системы: генетически моногенная причина ОВИН обнаруживается только у 10–20% пациентов [3]. Нарушение антителопродукции может сформироваться из-за дефектов кооперации Т- и В-лимфоцитов при формировании иммунологического синапса, дефектов собственных сигнальных путей В-клеток либо регуляторных компонентов иммунного ответа. Клинически такой вариант иммунной дисфункции может манифестироваться лимфопролиферативными, желудочно-кишечными, аутоиммунными проявлениями. Систематический анализ баз данных Web of Science, Scopus и PubMed, проведённый авторами исследования с самой ранней доступной даты до февраля 2020 г. показал, что на долю аутоиммунной манифестации приходится 29,8% (95% ДИ: 26,4–33,3; 12 = 82,8%) от всех пациентов с установленным диагнозом ОВИН. Распространённость гематологических аутоиммунных заболеваний, аутоиммунных желудочно-кишечных расстройств, аутоиммунных ревматологических заболеваний, аутоиммунных кожных заболеваний и аутоиммунной эндокринопатии у пациентов с ОВИН составляла 18,9%, 11,5%, 6,4%, 5,9% и 2,5% соответственно [4]. У части пациентов с ОВИН аутоиммунные проявления могут быть единственным клиническим признаком заболевания, что вносит дополнительные сложности диагностики первопричины нарушений и, соответственно, эффективности терапии [5,6]. В большинстве случаев пациенты с ОВИН имеют сочетание инфекционного синдрома и органоспецифических воспалительных процессов. Лежащая в основе неинфекционных проявлений ОВИН иммунная дисрегуляция сложна для выявления с точки зрения общепринятых диагностических критериев этого варианта ПИД [7]. Однако разработка таких диагностических тестов необходима для адекватного лечения иммуноопосредованных воспалительных осложнений при ОВИН. Перспектива в этом направлении подразумевает выявление системных биомаркеров, среди которых представляется существенной роль

В-лимфоцитов как конечного этапа, определяющего синтез антител [8,9]. Другой важный биомаркер в этом аспекте — цитокиновый спектр как отражение вовлечённости регуляторных механизмов иммунного ответа в патогенез различных фенотипов ОВИН [10,11,12].

Цель исследования — сопоставительная характеристика субпопуляционного состава В-лимфоцитов и цитокинового спектра периферической крови при инфекционной и неинфекционной манифестации ОВИН.

Материалы и методы

Представлены результаты наблюдения 10 человек (5 женщин, 5 мужчин, 32–65 лет) с диагнозом ОВИН. Диагноз был поставлен в соответствии с клиническими рекомендациями РААКИ и критериями европейского научного общества первичных иммунодефицитов (www.esid.org) для диагностики пациентов с первичными иммунодефицитами гуморального звена. У шести пациентов основным клиническим проявлением был инфекционный фенотип течения заболевания с поражением бронхов, лёгких, лобных и гайморовых пазух. У четверых пациентов доминировали неинфекционные проявления, такие как энтеропатия, при дальнейшем обследовании классифицированная как болезнь Крона (1 человек), гемолитическая анемия (1 человек), аутоиммунный гепатит (2 человека). Все пациенты получали заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) в дозе 0,4 г/кг массы ежемесячно. Представлены результаты иммунологического тестирования, полученные в период скрининга перед очередной трансфузией ВВИГ. Группу сравнения составили 10 практически здоровых доноров крови в возрасте 20–32 лет. От всех участников получено добровольное информированное согласие на проведение исследований.

Уровень цитокинов IL-4, IL-10, IL-17, TNF- α , IFN- γ в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием диагностических тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Фенотипическую характеристику В-клеток периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC 500, США). При анализе параметров В-лимфоцитов оценивали относительное (по отношению к общему числу лимфоцитов периферического кровотока) содержание В-2 лимфоцитов (CD3–CD19+CD5–) и их субпопуляций: наивных В-лимфоцитов (CD19+CD27–), переключённых В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD–IgM–), непереключённых В-клеток памяти (CD19+CD27+IgD+IgM+). Использовали соответствующие моноклональные антитела с различным набором цветных меток производства Beckman Coulter (США). Статистическую обработку

полученных результатов проводили при помощи программы STATISTICA 10.0 (США). Описание полученных результатов осуществляли с помощью подсчёта медианы (Me) и интерквартильного размаха значений в виде 25-го и 75-го перцентилей, что в тексте представлено как Me [LQ; UQ]. Анализируемые показатели не имели нормального распределения (применяли критерий Шапиро-Уилко). Сравнительный анализ групп оценивали по критерию Вилкоксона. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Фенотипический анализ субпопуляционного состава В-лимфоцитов периферической крови представлен в табл. 1. Из полученных данных следует, что в обеих

группах пациентов нет отличий в общем количестве циркулирующих В-2-клеток как между собой, так и со значениями группы сравнения. Между тем, относительное количество В-клеток памяти у всех пациентов с ОВИН снижено в сравнении с параметрами практически здоровых. При этом на долю В-клеток памяти при инфекционной манифестации ОВИН приходится меньшее количество клеток (12% от всех В-2-лимфоцитов), нежели у пациентов с неинфекционной манифестацией (14% от В-2-клеток). Следует отметить, что в группе сравнения здоровых соответствующий показатель составляет 30%. При дальнейшей характеристике поверхностных рецепторов В-клеток, характеризующих способность В-лимфоцитов к синтезу различных классов иммуноглобулинов,

Таблица / Table 1

Фенотипическая характеристика В-2-лимфоцитов пациентов с различными фенотипами клинической манифестации ОВИН
Phenotypic characteristics of B-2-lymphocytes in patients with different phenotypes of clinical manifestations of CVID

Показатели <i>Indicators</i>	Инфекционный фенотип <i>Infectious phenotype</i>	Аутоиммунный фенотип <i>Autoimmune phenotype</i>	Группа сравнения <i>Comparison group</i>
В-2-лимфоциты <i>B-2-lymphocytes</i> CD19+ CD5-, %	7,3 [4,5;9,2]	7,5 [6;9,5]	7,7 [4,5;9,5]
В-клетки памяти <i>Memory B-cells</i> CD19+CD27+	0,7 [0,5;1,0]*	**1,0 [0, 8;1,3]*	2,3[1,9;2,9]
Непереключённые В-клетки памяти <i>Unswitched memory B-cells</i> CD19+CD27+IgD+IgM+ %	0,53 [0,49;0,7]*	**0,98 [0,74;1,15]*	1,15 [1,04;1,31]
Переключённые В-клетки памяти <i>Switched memory B-cells</i> CD19+CD27+IgD-IgM-, %	0,21 [0,15;0,34]*	**0,09 [0,07;0,12]*	1,07 [0,86;1,29]

Примечание: * — различия статистически значимы по сравнению с данными группы сравнения, ** — различия статистически значимы между группами пациентов с ОВИН.

Note: * — differences are statistically significant compared to the comparison group data, ** — differences are statistically significant between groups of patients with CVID.

Таблица / Table 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов с различными фенотипами клинической манифестации ОВИН
The content of cytokines in the blood serum of patients with different phenotypes of clinical manifestations of CVID

Показатели, пг/мл <i>Indicators, pg/ml</i>	Инфекционный фенотип <i>Infectious phenotype</i>	Аутоиммунный фенотип <i>Autoimmune phenotype</i>	Группа сравнения <i>Comparison group</i>
IFN- γ	21,6 [10,9; 59,8]*	**91[53;145]*	10,5 [5,4; 17,2]
IL-4	2,2 [0,7;2,6]	2,1 [0,9;2,2]	1,9 [0,6;2,4]
IL-17	1,5 [0,1;2,2]	**15,0 [13,2;15,4]*	1,2 [0,1;2,3]
TNF- α	6,0 [5,5;7,3]*	**9,3 [6,2;9,9]*	2,8 [1,24; 5,4]
IL-10	6,5 [3,1;8,9]	6,7 [2,2; 9,6]	6,3 [2,8; 8,3]

Примечание: * — различия статистически значимы по сравнению с данными группы сравнения; ** — различия статистически значимы между группами пациентов с ОВИН.

Note: * — differences are statistically significant compared to the comparison group data; ** — differences are statistically significant between groups of patients with CVID.

следует, что на долю переключенных В-лимфоцитов памяти от общего пула В-2-клеток у пациентов с инфекционной манифестацией приходится большее количество клеток (2,3%), нежели в группе аутоиммунных проявлений ОВИН (1,4%). Соответственно, у пациентов с аутоиммунными проявлениями ОВИН непереключенных В-лимфоцитов памяти больше, нежели у больных с инфекционными проявлениями заболевания.

Результаты сопоставительной характеристики уровней цитокинов периферической крови представлены в табл. 2. Из данных таблицы следует, что у пациентов с инфекционной манифестацией ОВИН по отношению к здоровым донорам группы сравнения вдвое увеличено содержание IFN- γ и TNF- α и отсутствуют отличия в сывороточном количестве IL-17. В то же время при аутоиммунных проявлениях содержание всех трёх отмеченных выше цитокинов повышено по отношению к параметрам сравнения, при этом уровень TNF- α — втрое, а IL-17 и IFN- γ — практически на порядок. Отсутствие различий между группами пациентов характеризует сывороточное содержание IL-4 и IL-10, уровни которых вне зависимости от варианта клинических проявлений ОВИН находятся в пределах референсных значений.

Обсуждение

Следует отметить, что нарушение процессов созревания В-лимфоцитов памяти — один из типичных признаков ОВИН, однако манифестируется не в 100% случаев диагностированного заболевания [13]. В наших исследованиях мы показали, что для всех наблюдаемых пациентов с ОВИН характерно снижение В-клеток памяти относительно параметров практически здоровых. Однако, несмотря на общность выявленных изменений, различия клинической верификации первичной гипогаммаглобулинемии находят своё отражение в степени и качестве выявленных изменений фенотипов В-клеток. Так, у пациентов с аутоиммунной манифестацией ОВИН, несмотря на большее количество В-клеток памяти по отношению к больным, которые имеют лишь инфекционные проявления, меньше В-2-лимфоцитов, переключённых для синтеза специфических иммуноглобулинов различных классов. Следует отметить, что подобные тенденции

отмечают исследователи, анализировавшие вариативность субпопуляционного состава В-клеток у пациентов с наиболее частым вариантом аутоиммунной верификации ОВИН — аутоиммунной тромбоцитопенией [7]. Наши исследования продемонстрировали количественные изменения содержания медиаторов как провоспалительных, так модулирующих различные типы иммунного ответа, что согласуется с имеющимися в литературе данными [14]. Из представленных нами результатов следует, что проявления цитокиновой дисрегуляции иммунных процессов наблюдаются вне зависимости от варианта клинической манифестации ОВИН. Однако качественная и количественная характеристика изменений цитокинового спектра отличается в зависимости от варианта клинической манифестации ОВИН. При этом объединяющими признаками служит факт увеличения содержания ведущего провоспалительного медиатора TNF- α и регулятора Th-1 варианта иммунного ответа IFN- γ . Отличает группы пациентов с ОВИН то обстоятельство, что степень активации IFN- γ и TNF- α больше при аутоиммунном фенотипе, как и превышение уровня цитокина Th-17 профиля, характеризующее только этот клинический фенотип ОВИН. Соответственно, для этих медиаторов провоспалительной направленности характерно отличие между группами пациентов с ОВИН в виде превалирования при аутоиммунном фенотипе.

Выводы

При аутоиммунном фенотипе ОВИН большее количество циркулирующих В-клеток памяти и меньшая доля переключённых В-лимфоцитов памяти, чем у пациентов с инфекционными проявлениями заболевания.

При аутоиммунном фенотипе ОВИН спектр и содержание провоспалительных цитокинов больше, чем при инфекционном.

Наиболее динамично при двух клинических фенотипах изменяется продукция цитокина Th-1 профиля ИФН- γ , однако степень продукции более значима при аутоиммунном варианте.

Медиатор Th-17 варианта иммунного ответа ИЛ-17 превышает содержание группы сравнения практически здоровых лишь при аутоиммунном фенотипе ОВИН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abbott JK, Gelfand EW. Registries are shaping how we think about primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(6):1943-1945. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.04.019>
2. Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: Dissection of the variable. *Immunol Rev.* 2019;287(1):145-161. <https://doi.org/10.1111/imr.12728>
3. Vlachiatis S, Abolhassani H. Transcriptional regulation of B cell class-switch recombination: the role in development of noninfectious complications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(11):1145-1154. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2123795>
4. Rizvi FS, Zainaldain H, Rafiemanesh H, Jamee M, Hossein-Khannazer N, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(12):1227-1235. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1850272>
5. Geier CB, Voll RE, Warnatz K. Grundlagen der Diagnostik primärer Immunstörungen („inborn errors of immunity“) [Principles of the diagnostics of inborn errors of immunity]. *Z Rheumatol.* 2023;82(4):285-297. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00393-023-01351-4>
6. Fernando SL, Jang HS, Li J. The Immune Dysregulation of Common Variable Immunodeficiency Disorders. *Immunol Lett.* 2021;230:21-26. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.12.002>
7. Romberg N, Le Coz C, Glauzy S, Schickel JN, Trofa M, et al. Patients with common variable immunodeficiency with autoimmune cytopenias exhibit hyperplastic yet inefficient germinal center responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):258-265. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.012>
8. Ballegaard V, Permin H, Katzenstein TL, Marquart HV, Schejbel L. Long-term follow-up on affinity maturation and memory B-cell generation in patients with common variable

- immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2013;33(6):1067-77.
<https://doi.org/10.1007/s10875-013-9893-2>
9. Rodríguez-Ubrea J, Arutyunyan A, Bonder MJ, Del Pino-Molina L, Clark SJ, et al. Single-cell Atlas of common variable immunodeficiency shows germinal center-associated epigenetic dysregulation in B-cell responses. *Nat Commun*. 2022;13(1):1779.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-29450-x>
10. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Антонова Е.А. Особенности цитокинового каскада у больных с врожденной недостаточностью гуморального звена иммунной системы. *Российский Аллергологический Журнал*. 2015;12(1):34-37. Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Antonova E.A. Features of the cytokine profile in humoral primary immunodeficiency patients. *Russian Journal of Allergy*. 2015;12(1):34-37. (In Russ.)
<https://doi.org/10.36691/RJA476>
11. Unger S, Seidl M, van Schouwenburg P, Rakhmanov M, Bulashevskaya A, et al. The TH1 phenotype of follicular helper T cells indicates an IFN- γ -associated immune dysregulation in patients with CD21low common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):730-740.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.041>
12. Strohmeier V, Andrieux G, Unger S, Pascual-Reguant A, Klocperk A, et al. Interferon-Driven Immune Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency-Associated Villous Atrophy and Norovirus Infection. *J Clin Immunol*. 2023;43(2):371-390.
<https://doi.org/10.1007/s10875-022-01379-2>
13. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>
14. Ho HE, Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:149.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00149>

Информация об авторах

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; msiziakina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Андреева Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; iai3012@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

Харитонов Мария Владимировна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; mari.kharitonova.80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>

Вклад авторов

Л.П. Сизякина — разработка концепции и дизайна исследования;

М.В. Харитонов — получение и обработка данных;

И.И. Андреева — анализ данных и написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Lyudmila P. Sizyakina, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; msiziakina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Irina I. Andreeva, Dr. Sci. (Med.), professor of the department of clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; iai3012@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

Maria V. Kharitonova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; mari.kharitonova.80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>

Authors' contribution

L.P. Sizyakina — development of the concept and design of the study;

M.V. Kharitonova — obtaining and analysis of the data;

I.I. Andreeva — writing the text of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 04.09.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 16.09.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 19.09.2023

Оригинальная статья

УДК: 616-097:616.9:577.15

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-22-28>

Клинико-иммунологическая характеристика больных со среднетяжёлым течением COVID-19 при различной площади поражения лёгких

Н.А. Скрипкина, Д.В. Сизякин, Е.А. Антонова

Центральная городская больница им. Н.А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Надежда Анатольевна Скрипкина, pers_348@mail.ru

Аннотация. Цель: изучение клинико-иммунологических показателей пациентов, заболевших COVID-19 в среднетяжёлой форме, при различной степени поражения лёгочной ткани. **Материалы и методы:** были обследованы 80 пациентов, госпитализированных с диагнозом «COVID-19, среднетяжёлая форма; осложнение: двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония». Оценивали различие лабораторных показателей (общеклинические, биохимические и иммунологические) в зависимости от степени поражения лёгких (до 25 и до 50%). Группа сравнения — 20 здоровых добровольцев. **Результаты:** различия между пациентами с различной площадью поражения лёгких заключались в более высоких уровнях маркеров тяжести прогноза (СРБ, ЛДГ). В иммунном статусе в группе КТ-2 снижение CD3⁺ лимфоцитов и их хелперной субпопуляции, дисиммуноглобулинемия и более высокое содержание ИЛ-6. **Выводы:** КТ-исследование имеет большое значение для мониторинга прогрессирования заболевания. Меньшая площадь поражения лёгких отражает более лёгкое течение заболевания, что не исключает необходимости диспансерного наблюдения и реабилитации после выписки.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, компьютерная томограмма лёгких.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Скрипкина Н.А., Сизякин Д.В., Антонова Е.А. Клинико-иммунологическая характеристика больных со среднетяжёлым течением COVID-19 при различной площади поражения лёгких. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):22-28. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-22-28.

Clinical and immunological characteristics of patients with moderate COVID-19 with different lung lesion areas

N.A. Skripkina, D.V. Sizyakin, E.A. Antonova

City Hospital No. 1 n.a. N.A. Semashko, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Nadezhda A. Skripkina, pers_348@mail.ru

Abstract. Objective: to study the clinical and immunological parameters of patients with COVID-19 in moderate form with varying degrees of lung tissue damage. **Materials and methods:** 80 patients hospitalized with a diagnosis of "COVID-19, moderate form; complication: bilateral polysegmental interstitial pneumonia" were examined. The difference in laboratory parameters (general clinical, biochemical and immunological) was evaluated depending on the degree of lung damage (up to 25 and up to 50%). Comparison group: 20 healthy volunteers. **Results:** the differences between patients with different lung lesion areas consisted in higher levels of prognosis severity markers – CRP, LDH. In the immune status in the CT group 2, there was a decrease in CD3⁺ lymphocytes and their helper subpopulation, dysimmunoglobulinemia and a higher IL-6 content. **Conclusions:** CT examination is of great importance for monitoring the progression of the disease. The smaller area of lung lesion reflects a lighter course of the disease, which does not exclude the need for dispensary observation and rehabilitation after discharge.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, computed tomography of the lungs.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Skripkina N.A., Sizyakin D.V., Antonova E.A. Clinical and immunological characteristics of patients with moderate COVID-19 with different lung lesion areas. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):22-28. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-22-28.

Введение

Возбудителем COVID-19 являются коронавирусы, которые входят в семейство *Coronaviridae*. SARS-CoV-2 обладает высокой трансмиссивностью и демонстрирует широкий тканевой тропизм, который определяется восприимчивостью к вирусу конкретных клеток-хозяина. Во время процесса заражения цикл репликации SARS-CoV-2 начинается со связывания белка S с рецептором хозяина ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2), который приводит к конформационным изменениям в белке S с последующим поглощением вирусом [1]. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы АПФ2. АПФ2 располагаются в цитоплазматической мембране многих типов клеток человека, в том числе в альвеолярных клетках II типа в лёгких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, макрофагов [2]. В альвеолах эпителиальные клетки, выстилающие нижние дыхательные пути, являются основными вирусными мишенями. Инфекция SARS-CoV-2 индуцирует апоптотическую гибель этих эпителиальных клеток как часть цикла репликации вируса [3]. Активность вируса в клетке повышает проницаемость мембран, увеличивает транспорт жидкости с высоким содержанием альбумина в интерстиций лёгких, в просвет альвеол. Происходит негативное воздействие на сурфактант, разрушение которого приводит к коллапсу альвеол. Этот процесс является ключевым в нарушении газообмена и развитии ОРДС (острого респираторного дистресс-синдрома) [4]. Увеличение провоспалительных цитокинов в лёгких приводит к рекрутированию лейкоцитов, ещё больше усиливая местную воспалительную реакцию, которая лежит в основе патологии интерстициальной пневмонии, наблюдаемой у пациентов с COVID-19 [5].

Несмотря на то, что значительный прогресс в клинических исследованиях привёл к лучшему пониманию инфекции SARS-CoV-2 и лечению COVID-19, процессы иммунорегуляции, а также межклеточной кооперации, корреляция их сдвигов с клиническими проявлениями, КТ-картиной, биохимическими показателями — это широкий пласт для изучения [6]. В зависимости от выявленной степени поражения лёгочной ткани по данным КТ врачами принимается решение о дальнейшей тактике лечения больного. Результаты КТ лёгких, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, представляют собой очаги по типу матового стекла или пятнистых уплотнений вследствие проникновения вируса в пневмоциты и развития интерстициального воспаления [7]. Комплексный подход с компьютерной томографией может дать ценную информацию о диагностике, последующем наблюдении и прогнозе пациентов с COVID-19. Таким образом, интересным представляется проследить взаимосвязь общеклинических, биохимических и иммунологических изменений в крови пациентов со среднетяжёлыми формами COVID-19 при различных степенях поражения лёгочной ткани.

Цель исследования — изучение клинико-иммунологических показателей пациентов, заболевших COVID-19 в среднетяжёлой форме при различной степени поражения легочной ткани.

Материалы и методы

Исследуемые группы составили 80 человек, госпитализированных в моноинфекционный госпиталь №1 ГБУ РО «ЦГБ им. Н.А. Семашко» в Ростове-на-Дону с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтверждённая, среднетяжёлая форма; осложнение: двусторонняя интерстициальная пневмония». Средний возраст госпитализированных составил $58 \pm 13,6$ лет (37 мужчин ($53,3 \pm 15,43$ лет) и 43 женщины ($58 \pm 11,69$ лет)). Различия по возрасту в двух гендерных группах было статистически не значимо ($p > 0,05$). В качестве группы сравнения были взяты практически здоровые добровольцы сопоставимые по возрасту (20 человек). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Степень поражения лёгочной ткани оценивали с помощью метода компьютерной томографии (КТ) при поступлении. У 49 больных (61,25 %) на момент госпитализации было КТ-2 (25–50 % объёма поражения легких), у 31 больного (38,75 %) — КТ-1 (до 25 %). Критерием исключения являлись случаи с площадью поражения свыше 50 %. Всем испытуемым проводился общеклинический анализ крови (ОАК), включавший оценку содержания эритроцитов, уровень гемоглобина, а также общее количество лейкоцитов с лейкоцитарной формулой. Среди биохимических показателей определяли содержание С-реактивного белка (СРБ), АлТ, АсТ, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, ЛДГ, ферритина, общего белка, лактата, амилазы и билирубина. Экспрессию видовых маркеров на поверхности лимфоцитов определяли методами проточной цитофлуориметрии. Для Т-клеток оценивали количество кластеров дифференцировки (CD3+, CD4+, CD8+, для В-клеток — CD19+, для клеток натуральных киллеров — CD16+). Количественное содержание сывороточных IgA, IgM, IgG, гамма-интерферона, цитокинов (IL-6, IL-10) проводилось с помощью иммуноферментного анализа. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Описательную статистику количественных признаков представляли в виде центральной тенденции медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили), представлено в тексте как Me [LQ; UQ]. Сравнение медиан в группах осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты, госпитализированные в моноинфекционный госпиталь с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтверждённая), среднетяжёлая форма; осложнение: двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, дыхательная недостаточность (ДН) 0–I степени», поступали в среднем на 5–6-й день заболевания ($5,63 \pm 3,12$ день). При поступлении

лихорадка встречалась у 80 исследуемых (100% случаев) (температура $\geq 38,1^{\circ}\text{C}$ отмечена у 48 (60%), $T < 38^{\circ}\text{C}$ — у 32 (40%) больных). Интоксикационный синдром наряду с лихорадкой отмечали все госпитализированные больные (80 пациентов, 100%). Катаральные симптомы (кашель, насморк, боли в горле) отмечали у большинства пациентов (76 человек, 95,0 %). У 29 больных (36,25 % случаев) присутствовали симптомы поражения желудочно-кишечной тракта (жидкий стул, дискомфорт в животе, тошнота, рвота). Потеря вкуса и обоняния отмечалась у 30 пациентов (37,5 %). Часть больных (27 (33,75 %)) нуждалась в респираторной поддержке (подача увлажненного кислорода с помощью лицевой маски, либо носовых канюль со скоростью до 3–6 л/мин.).

При сравнительной оценке изменений общеклинического анализа крови в группах с различным поражением лёгких на момент поступления в стационар значимых различий не выявлено (табл. 1). При оценке изменений общеклинического анализа крови в обеих группах было отмечено статистически значимое снижение содержания тромбоцитов, лейкоцитов, сдвиги в лейкоцитарной

формуле (лимфопения, моноцитопения) в сравнении со здоровыми донорами (табл. 1).

При оценке биохимических показателей (табл. 2) значимые различия с группой контроля характеризуются повышением содержания таких предикторов тяжёлого течения, как СРБ, ферритина, лактата и ЛДГ. Маркеры воспаления и предикторы тяжести течения COVID-19, такие как ЛДГ и СРБ, у пациентов с большей площадью поражения лёгочной ткани продемонстрировали статистически более высокие значения этих показателей ($p < 0,05$) (табл. 2).

При оценке динамики иммунологических показателей в исследуемых группах было отмечено, что в сравнении со здоровыми донорами относительное содержание основных субпопуляций Т-лимфоцитов не различается (табл. 3). При оценке абсолютных значений выявлена статистически значимая разница, которая объясняется лимфопенией у пациентов с COVID-19.

В сравнительном анализе иммунологических показателей между группами с различной площадью поражения было отмечено, что у пациентов с КТ-2 абсолютное содержание CD3^+ , $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ ниже, чем в группе КТ-1.

Таблица / Table 1

Сравнительная характеристика ОАК у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 и группы контроля
Comparative characteristics of UAC in patients with moderate COVID-19 and control group

Показатель Parameter	Пациенты с поражением лёгких КТ-1 Patients with lung damage CT 1	Пациенты с поражением лёгких КТ-2 Patients with lung damage CT 2	Группа контроля Control group
	1	2	3
Лейкоциты, $\bullet 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\bullet 10^9/\text{л}$	5,6 ¹ [4,56; 7,06]	5,6 ² [4,61; 6,99]	7,41 [5,3; 8,6]
Эритроциты, $\bullet 10^{12}/\text{л}$ Red blood cells, $\bullet 10^{12}/\text{л}$	4,69 [4,44; 4,96]	4,7 [4,3; 5]	4,8 [4,4; 5,1]
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	144 [132; 156]	142 [136; 149]	143,2 [121; 158]
Тромбоциты, $\bullet 10^9/\text{л}$ Platelets, $\bullet 10^9/\text{л}$	180 ¹ [156; 201,5]	186 ² [152; 226]	238 [150; 359]
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	20,29 ¹ [15,9; 29,95]	18,7 ² [13,7; 26,6]	28,2 [22; 38]
Моноциты, % Monocytes, %	1,8 ¹ [1,45; 2,8]	1,8 ² [1,4; 2,8]	5,1 [3,8; 8,3]
Гранулоциты, % Granulocytes, %	76,7 [66,6; 81,45]	78,6 [70,7; 83,9]	68,5 [58; 78]

Примечание: 1 — статистическая значимость различий показателей между группами I и III ($p < 0,05$); 2 — статистическая значимость различий показателей между группами II и III ($p < 0,05$), рассчитанная с учётом U-критерия Мана-Уитни; в таблице средние значения представлены в виде Медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

Note: 1 — statistical significance of differences in indicators between groups I and III ($p < 0,05$); 2 — statistical significance of differences in indicators between groups II and III ($p < 0,05$), calculated taking into account the Man-Whitney U-test; in the table, the average values are presented as: Median [Lower Quartile; Upper Quartile].

Таблица / Table 2

Сравнительная характеристика биохимических показателей крови у пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19 и группы контроля на начало исследования
Comparative characteristics of blood biochemical parameters in patients with moderate COVID-19 and control groups at the beginning of the study

Показатель <i>Parameter</i>	Пациенты с поражением лёгких КТ-1 <i>Patients with lung damage CT 1</i>	Пациенты с поражением лёгких КТ-2 <i>Patients with lung damage CT 2</i>	Группа контроля <i>Control group</i>
	1	2	3
АЛТ, Ед/л <i>ALT, Units/l</i>	32,7 [25,4; 46,9]	28,7 [22,2; 39,5]	23 [19,85; 56,8]
АСТ, Ед/л <i>AST, Units/l</i>	33,2 [28; 49,65]	33,8 [28; 49,5]	27,9 [21,83; 51,1]
Мочевина, ммоль/л <i>Urea, mmol/l</i>	5,56 [4,44; 6,52]	4,58 [3,52; 5,44]	6,15 [3,8; 8,13]
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, mmol/l</i>	86 [76,5; 99,5]	78 [73; 90]	90 [76; 98]
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/l</i>	6,1 [5,15; 7,3]	6,3 [5,36; 7,4]	5,7 [5,05; 6,73]
Лактат, ммоль/л <i>Lactate, mmol/l</i>	4,59 ¹ [3,28; 5,41]	4,06 ² [2,9; 5,2]	1,2 [1,0; 2,05]
СРБ, мг/мл <i>CRP, mg/ml</i>	16,1 ^{1,3} [10,02; 40,13]	35,4 ² [17,2; 53,1]	2,8 [1,2; 4,7]
ЛДГ, Ед/л <i>LDG, Unit/l</i>	536,1 ^{1,3} [469,2; 614,7]	613,1 ² [501,9; 693,6]	84 [14; 218]
Общий белок, г/л <i>Total protein, g/l</i>	70,2 [65,05; 75,95]	71,7 [68,2; 76,5]	70,25 [67,5; 74,9]
Альбумин, г/л <i>Albumin, g/l</i>	41,9 ¹ [37,4; 44,7]	42,7 ² [40,1; 45,7]	34 [31,2; 35,6]
Амилаза, Ед/л <i>Amylase, Units/l</i>	52 [40,5; 78]	55 [44; 67]	59 [42,5; 66]
Билирубин, мкмоль/л <i>Bilirubin, mmol/l</i>	7,2 [4,95; 8,9]	7,6 [5,8; 10,4]	8,1 [5,2; 13,5]
Ферритин, мкг/л <i>Ferritin, mcg/l</i>	325,3 ¹ [152,35; 484]	338 ² [223,5; 609,1]	98 [21; 211]

Примечание: 1 — статистическая значимость различий показателей между группами I и III ($p < 0,05$); 2 — статистическая значимость различий показателей между группами II и III ($p < 0,05$); 3 — статистическая значимость различий показателей между группами I и II ($p < 0,05$), рассчитанная с учётом U-критерия Мана-Уитни; в таблице средние значения представлены в виде Медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

Note: 1 — statistical significance of differences in indicators between groups I and III ($p < 0.05$); 2 — statistical significance of differences in indicators between groups II and III ($p < 0.05$); 3 — statistical significance of differences in indicators between groups I and II ($p < 0.05$), calculated taking into account the Mana U-test-Whitney; in the table, the average values are presented as: Median [Lower Quartile; Upper Quartile].

В гуморальном звене иммунитета существенных перестроек в сравнении между группами отмечено не было, лишь уровень IgA в группе КТ-2 выше по отношению к пациентам из группы КТ-1. Характеризуя различия в

интерфероновом статусе пациентов из двух групп, следует отметить, что исходный уровень ИЛ-6 ниже в группе КТ-1, в то время как содержание IFN- γ и ИЛ-10 статистически не различалось (табл. 3).

Таблица / Table 3

Сравнительная характеристика иммунологических показателей крови у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 и группы контроля на начало исследования
Comparative characteristics of immunological blood parameters in patients with moderate COVID-19 and control group at the beginning of the study

Показатель <i>Parameter</i>	Пациенты с поражением лёгких КТ-1 <i>Patients with lung damage CT 1</i>	Пациенты с поражением лёгких КТ-2 <i>Patients with lung damage CT 2</i>	Группа контроля <i>Control group</i>
	1	2	3
CD3 ⁺ , % CD3 ⁺ , %	66 [61,5; 73,5]	64 [57; 74]	67,5 [64; 70]
CD3 ⁺ , • 10 ⁹ /л CD3 ⁺ , • 10 ⁹ /л	0,82 ^{1,3} [0,65; 1,12]	0,64 ² [0,5; 0,96]	1,03 [0,82; 1,16]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , % CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	46 [32,5; 51]	43 [33; 52]	40 [36,75; 42,5]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , • 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD4 ⁺ , • 10 ⁹ /л	0,54 ³ [0,41; 0,74]	0,4 ² [0,32; 0,6]	0,57 [0,48; 0,68]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , % CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	21 [16; 31,5]	20 [15; 26]	26 [24; 29,25]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , • 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD8 ⁺ , • 10 ⁹ /л	0,25 ¹ [0,16; 0,43]	0,22 ² [0,12; 0,31]	0,39 [0,31; 0,43]
CD16 ⁺ , % CD16 ⁺ , %	16 [10; 27]	18 [13; 26]	15 [10; 17,5]
CD16 ⁺ , • 10 ⁹ /л CD16 ⁺ , • 10 ⁹ /л	0,2 [0,12; 0,29]	0,19 [0,11; 0,28]	0,22 [0,14; 0,26]
CD19 ⁺ , % CD19 ⁺ , %	11 [9; 19,5]	12 [9; 20]	12 [10; 14,25]
CD19 ⁺ , • 10 ⁹ /л CD19 ⁺ , • 10 ⁹ /л	0,17 [0,09; 0,29]	0,14 [0,1; 0,19]	0,17 [0,16; 0,22]
IgA, г/л IgA, g/l	2,24 ^{1,3} [1,96; 2,65]	2,84 ² [2,28; 3,4]	1,98 [1,76; 2,31]
IgM, г/л IgM, g/l	1,04 [0,68; 1,21]	1,09 [0,8; 1,28]	1,02 [0,8; 1,15]
IgG, г/л IgG, g/l	11,2 [9,22; 11,85]	11 [8,95; 12,1]	11,3 [10,29; 12,1]
ЦИК, у.е. CIC, c.u.	77 ¹ [68,5; 88]	77 ² [68; 97]	54 [50; 59,25]
ИФН-γ, пг/мл IFN-γ, pg/ml	11,08 ¹ [10,38; 11,96]	11,34 ² [10,44; 12,41]	8,7 [6,02; 10,19]
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	10,2 ^{1,3} [5,05; 20,58]	15,22 ² [5,9; 31,52]	4,35 [2,9; 6,28]
ИЛ-10, пг/мл IL-10, pg/ml	8,11 [4,91; 10,43]	8,16 [5,12; 11,08]	8,43 [5,91; 10,38]

Примечание: 1 — статистическая значимость различий показателей между группами I и III ($p < 0,05$); 2 — статистическая значимость различий показателей между группами II и III ($p < 0,05$); 3 — статистическая значимость различий показателей между группами I и II ($p < 0,05$), рассчитанная с учётом U-критерия Мана-Уитни; в таблице средние значения представлены в виде Медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

Note: 1 — statistical significance of differences in indicators between groups I and III ($p < 0.05$); 2 — statistical significance of differences in indicators between groups II and III ($p < 0.05$); 3 — statistical significance of differences in indicators between groups I and II ($p < 0.05$), calculated taking into account the Mana U-test-Whitney; in the table, the average values are presented as: Median [Lower Quartile; Upper Quartile].

Обсуждение

КТ-исследование имеет большое значение не только для диагностики COVID-19, но и для мониторинга прогрессирования заболевания и оценки терапевтической эффективности. Однако в классификации COVID-19 по степени тяжести учитывается лишь факт присутствия изменений в лёгких, площадь поражения не учитывается при прогнозе течения заболевания, который определяется патогенетическими изменениями, происходящими в иммунной системе [8]. В полученных нами результатах отмечались более глубокая лимфопения и более высокий уровень маркеров воспаления (ЛДГ и СРБ) в группе с большей площадью поражения лёгких (КТ-2). Различия у всех пациентов с группой контроля заключались в статистически более низком абсолютном содержании лимфоцитов. Выявлены также изменения в цитокиновом статусе, проявляющиеся повышением уровня ИЛ-6, IFN-γ. Значимые различия между группами (КТ-1 и КТ-2) при оценке иммунологических показателей заключались в содержании ИЛ-6, который был больше в группе пациентов с КТ-2, в то время как содержание IFN-γ и ИЛ-10 статистически не различалось, оставаясь существенно повышенным относительно группы контроля. Кроме того,

абсолютное содержание CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ ниже в группе КТ-2. Подобные изменения отражают большую тяжесть инфекционно-воспалительного процесса при большей площади поражения лёгочной ткани. Можно предположить, что меньшая площадь поражения легких отражает более лёгкое течение заболевания, что не исключает необходимости дальнейшего диспансерного наблюдения и реабилитации после момента выписки.

Заключение

Уровни маркеров воспаления и предикторы тяжести течения COVID-19, такие как ЛДГ и СРБ, у пациентов с большей площадью поражения лёгочной ткани демонстрируют статистически более высокие показатели. Активированные Т-клетки стимулируют макрофаги и НК-клетки через IFN-γ, способствуя удалению вируса. Большой уровень Т-лимфоцитов у пациентов COVID-19 с меньшей площадью поражения лёгких, вероятно, отражают более адекватный иммунный ответ на вирусную инфекцию. Особенностью иммунного статуса при различной степени поражения легких является также дисиммуноглобулинемия и более высокое содержание ИЛ-6 в сыворотке больных со степенью поражения легких от 25 до 50 % (КТ-2).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 2020;176:104742. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):1031. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
3. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451-1454. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(1):46-64. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>
6. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(1):250-256. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
7. Zheng Y, Wang L, Ben S. Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia. *J Med Virol.* 2021;93(1):241-249. <https://doi.org/10.1002/jmv.26218>
8. Скрипкина Н.А., Сизыкина Л.П., Антонова Е.А., Сизыкин Д.В., Закурская В.Я. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 при различных степенях поражения легочной ткани. *Цитокины и воспаление.* 2022;19(1-4):69-74. Skripkina N.A., Sizyakina L.P., Antonova E.A., Sizyakin D.V., Zakurskaya V.Y. Features of innate and adaptive immunity in patients with moderate course of COVID-19 with various degrees of lung tissue damage. *Cytokines and inflammation.* 2022;19(1-4):69-74. <https://doi.org/10.17816/CI2022221-4-10>

Информация об авторах

Скрипкина Надежда Анатольевна, врач-инфекционист инфекционного отделения №5, Центральная городская больница им. Н.А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия; pers_348@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0165-6805>.

Сизыкин Дмитрий Владимирович, д.м.н., проф., главный врач Центральная городская больница им. Н.А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия; center@gb-1.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7125-1374>.

Антонова Елена Алексеевна, заведующий КДЛ, Центральная городская больница им. Н.А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия; antonova.lab@gb-1.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4580-0020>

Authors' information

Nadezhda A. Skripkina, infectious diseases specialist of the infectious diseases department, City Hospital No. 1 n.a. N.A. Semashko, Rostov-on-Don, Russia; pers_348@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0165-6805>.

Dmitry V. Sizyakin, Dr. Sci. (Med.), Prof., chief medical officer, City Hospital No. 1 n.a. N.A. Semashko, Rostov-on-Don, Russia; center@gb-1.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7125-1374>.

Elena A. Antonova, Head of the KDL, City Hospital No. 1 n.a. N.A. Semashko, Rostov-on-Don, Russia; antonova.lab@gb-1.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4580-0020>

Вклад авторов

Скрипкина Н.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование;

Сизякин Д.В., Антонова Е.А. — сбор и обработка материала.

Authors' contribution

Skipkina N.A. — research concept and design, collection and processing of material, text writing, editing, the final version and the integrity of the text;

Sizyakin D.V., Antonova E.A. — text writing, editing.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 15.09.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 03.10.2023

Оригинальная статья

УДК: 159.942.5:612.017/.2:378.17:61

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-29-34>

Особенности иммунных и психоэмоциональных факторов в адаптивных реакциях студентов-первокурсников

Р.Т. Уразмамбетов, С.А. Чеботов, Т.В. Лобода

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

Автор, ответственный за переписку: Чеботов Сергей Алексеевич, chebotovsergey@mail.ru

Аннотация. Цель: сопоставительная характеристика показателей иммунного и психоэмоционального статусов студентов-первокурсников при различных условиях образовательного процесса. **Материалы и методы:** обследованы 2 группы студентов-первокурсников лечебно-профилактического факультета (ЛПФ) (18 человек) и военного учебного центра (ВУЦ) (17 человек) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ, сопоставимые по возрасту (19 ± 1 и 19 ± 2 лет), полу (все — мужчины), физическому состоянию (соответствовали I группе здоровья). Оценку иммунного статуса осуществляли в НИИ клинической иммунологии с использованием стандартных методологических подходов. Психологическое тестирование проводили с использованием шкалы Спилбергера-Ханина, методики диагностики депрессии А. Бека, опросника К. Роджерса и Р. Даймонда. **Результаты:** различия в системе иммунного реагирования между сравниваемыми группами выявлены лишь в отношении параметров, характеризующих врождённый иммунитет. У студентов ВУЦ по отношению к студентам-лечебникам снижены функциональные возможности натуральных киллеров, уменьшена экспрессия моноцитами одного из наиболее показательных паттернраспознающих рецепторов. Анализ полученных данных психологического анкетирования показал, что студенты ВУЦ в сравнении с первокурсниками ЛПФ демонстрируют меньшую степень ситуативной и личностной тревожности при более низкой степени адаптации. **Заключение:** у военных студентов-медиков в сравнении со студентами лечебного факультета снижены показатели иммунной системы, ответственные за процессы первичного иммунного реагирования, что формирует возможные предпосылки развития клинических проявлений иммунной дисфункции. Период психологической адаптации к учебному процессу в медицинском вузе менее успешен для первокурсников ВУЦ. Необходима разработка мероприятий, направленных на повышение чувства ответственности, психоэмоциональных и иммунных адаптационных ресурсов.

Ключевые слова: адаптация, иммунный гомеостаз, психологический стресс, врождённый иммунитет.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Уразмамбетов Р.Т., Чеботов С.А., Лобода Т.В. Особенности иммунных и психоэмоциональных факторов в адаптивных реакциях студентов-первокурсников. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):29-34. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-29-34.

Features of both immune and psycho-emotional factors in the adaptive reactions of first-year students

R.T. Urazmambetov, S.A. Chebotov, T.V. Loboda

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

Corresponding author: Sergey A. Chebotov, chebotovsergey@mail.ru.

Abstract. Objective: comparative characteristics of indicators of psycho-emotional and immune statuses of first-year students in various conditions of the educational process. **Materials and methods:** 2nd groups of first-year students of Rostov State Medical University from the medical and preventive faculty (18 people) and the military training center (17 people) were examined. They were all comparable in age (19 ± 1 and 19 ± 2 years), gender (all men), physical condition (corresponded to the I-st health group). The immune status was assessed at the Research Institute of Clinical Immunology using standard methodological approaches. Psychological testing was carried out using the Spielberger-Khanin scale, A. Beck's depression diagnostic methodology, and K. Rogers and R. Diamond questionnaire. **Results:** the differences in the immune response system between the compared groups were revealed only in relation to the parameters characterizing innate immunity. In relation to Medical and Preventive Faculty students, the functional capabilities of natural killers in Military Training Centre students are reduced and the expression of one of the most indicative pattern-recognizing receptors by monocytes is diminished. The analysis of the obtained data of the psychological questionnaire showed that the students of the Military Training Centre

demonstrate a lower degree of situational and personal anxiety with a lower degree of adaptation in comparison with the first-year students of the Medical and Preventive Faculty. **Conclusion:** the immune system indicators responsible for the processes of primary immune response are reduced in military medical students comparing with medical students, which in its turn forms possible prerequisites for the development of clinical manifestations of immune dysfunction. The period of psychological adaptation to the educational process in a medical university is less successful for first-year students of the Military Training Centre. It is necessary to develop measures aimed at increasing the sense of responsibility, psycho-emotional and immune adaptation resources.

Keywords: adaptation, immune homeostasis, psychological stress, innate immunity.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Urazmambetov R.T., Chebotov S.A., Loboda T.V. Features of both immune and psycho-emotional factors in the adaptive reactions of first-year students. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):29-34. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-29-34.

Введение

Интеллектуальная (в том числе учебная) деятельность относится к одному из социальных факторов, провоцирующих развитие стрессовых состояний, в особенности при старте вузовского обучения. Повышение умственной, психоэмоциональной нагрузки, изменение режима работы и отдыха, как и многие другие перемены образа жизни, формируют период адаптации к ним. Адаптация студентов к обучению, с психологической точки зрения, заключается в активной сознательной деятельности, направленной на приобретение профессиональных знаний. С физиологической точки зрения, это психоэмоциональный стресс, сопровождающийся соответствующей трансформацией гомеостатических систем [1]. Иммунная система как составляющий компонент гомеостаза вовлечена в этот процесс изменениями своих функциональных резервов [2, 3]. Несмотря на высокий компенсаторный потенциал, её ресурсы имеют ограничения, что определяет возможность развития клинических признаков иммунной дисфункции. Наиболее раннее выявление, возможность прогноза и профилактики таковых изменений — актуальная проблема. Небезынтересны вопросы анализа коррелятивных связей между условиями образовательного процесса, самооценкой психологического состояния и объективными данными параметров функционирования иммунной системы как значимого фактора физического здоровья студента.

Цель исследования — сопоставительная характеристика показателей психоэмоционального и иммунного статусов студентов-первокурсников при различных условиях образовательного процесса.

Материалы и методы

Объектом исследования стали 35 студентов первого курса лечебно-профилактического факультета и военного учебного центра ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Обследуемые разделены на две группы: первая группа — 18 студентов военного учебного центра (ВУЦ), вторая (17) — студенты лечебно-профилактического факультета (ЛПФ). Критерием исключения стала клиническая манифестация инфекционного процесса любой этиологии в течение трёх месяцев, предшествовавших исследованию. Группы были сопоставимы по возрасту (19 ± 1 и 19 ± 2 лет соответственно), полу (все — мужчины), физическому состоянию (соответствовали I группе здоровья).

Все участники исследования подписали информированное согласие в соответствии с протоколом,

одобренным Локальным Независимым Этическим Комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ. Сбор фактического материала проводили через три месяца после начала обучения. В работе использованы регистрационные карты анализа иммуноопосредованной патологии, отражающие заболеваемость в течение года с позиции оценки работы иммунной системы по основным синдромам (инфекционному, аллергологическому, аутоиммунному, лимфопролиферативному) (Сизякина Л.П., 2013). Психологическое тестирование проводили с использованием шкалы самооценки Спилбергера-Ханина, которая отражает тревожность как стабильную личностную характеристику, а также ситуативную (реактивную) тревожность как состояние, также использованы методика диагностики депрессии А. Бэка [4], опросник К. Роджерса и Р. Даймонда для оценки социально-психологической адаптации к академической среде [5].

Оценку иммунного статуса осуществляли в НИИ клинической иммунологии с использованием стандартных методологических подходов. Статистические расчёты выполняли в программе StatTech v. 1.2.0 и Statistica SPSS v.26. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U критерия Манна-Уитни. Группы, имеющие нормальное распределение, сравнивались с помощью параметрического t-Критерия Стьюдента.

Результаты

Обработка данных регистрационных карт иммуноопосредованной патологии свидетельствует о том, что в течение года, предшествовавшего обучению в университете, лимфопролиферативных нарушений и проявлений аутоиммунной патологии в обеих группах наблюдения отмечено не было. Проявления аллергологического синдрома (сезонный аллергический ринит легкой степени тяжести) выявлены у двух студентов ЛПФ и отсутствуют у студентов ВУЦ. Инфекционная манифестация регистрировалась у 52,5% и 55,6% участников наблюдения соответственно. Клинически инфекционный синдром проявлялся острыми инфекциями дыхательных путей. При средней частоте $1,5 \pm 0,5$ раз в год болезнь длилась в среднем $5,9 \pm 1,9$ дней у студентов ВУЦ, в группе ЛПФ — $1,7 \pm 0,2$ и $6,2 \pm 2,2$ соответственно. Осложнения, требовавшие применения антибактериальной терапии, развились в 31% случаев (ВУЦ) и 29% случаев (ЛПФ).

При характеристике параметров функционирования иммунной системы выявлено, что процесс созревания Т-лимфоцитов находится на одном уровне в

обеих сравниваемых группах. Это утверждение подтверждено сопоставимыми значениями абсолютного количества зрелых Т-клеток: $1,4 [1,6;1,9] \times 10^9/\text{л}$ у студентов ВУЦ и $1,4 [1,7;1,9] \times 10^9/\text{л}$ у студентов лечебного факультета ($p=0,92$). Нет статистически значимых различий и в показателях, отражающих процессы дифференцировки Т-лимфоцитов (у студентов ВУЦ и ЛПФ соответственно: количество Т-лимфоцитов хелперов — $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$, $10^9/\text{л}$ $0,78 [0,68;0,91]$ и $0,82 [0,75; 0,97]$, $p=0,31$; количество цитотоксических Т-лимфоцитов — $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$, $10^9/\text{л}$ $0,60 [0,53;0,73]$ и $0,55 [0,45;0,61]$, $p=0,15$). Также мы не выявили статистически значимой разницы и в интегральных показателях антителопродукции, о чём свидетельствуют значения содержания основных классов иммуноглобулинов сыворотки крови. Соответственно, в группах ВУЦ и ЛПФ: IgA (г/л) $1,7 [1,3;2,2]$ и $1,5 [1,1;1,9]$, $p=0,6$; IgM (г/л) $1,1 [1,06;1,24]$ и $1,2 [1,1;1,3]$, $p=0,51$; IgG (г/л) $11,6 [11,3;12,0]$ и $11,9 [11,0;13,1]$, $p=0,29$. Между тем, в показателях, характеризующих работу системы врождённого иммунитета, между двумя сравниваемыми группами отмечены отличительные признаки, которые связаны с количеством функционально активных натуральных киллеров (НК), содержащих в цитоплазме гранулы гранзима В, необходимого этим клеткам для реализации цитолитических эффектов. Показано, что у студентов ВУЦ доля гранзим-содержащих НК существенно ниже, нежели у первокурсников ЛПФ (рис.1).

Помимо этого, определяется ещё один параметр показателей клеточных факторов врождённого иммунитета, имеющий статистически значимые различия между группами. Установлено, что у студентов ВУЦ в сопоставлении со студентами ЛПФ меньшее количество моноцитов, экспрессирующих на своей поверхности TLR4-рецептор, необходимый для первичного

распознавания липополисахаридов клеточной стенки бактерий (рис. 2).

Анализ полученных результатов психологического анкетирования по шкале ситуативной тревожности показал примерно одинаковое распределение испытуемых обеих групп со средним и низким уровнем тревожности. Однако высокий уровень ситуативной тревожности выявлен только среди студентов военного учебного центра, что характеризует переживание беспокойства, напряжённости в конкретной стрессовой ситуации. Обратно пропорциональное соотношение испытуемых отмечается среди студентов со средним и низким уровнями личностной тревожности. Так, испытуемых военного учебного центра с низким уровнем личностной тревожности в полтора раза меньше, чем испытуемых со средним уровнем. И наоборот: испытуемых ЛПФ с низким уровнем личностной тревожности в полтора раза больше, чем испытуемых со средним уровнем. При этом обучающиеся военного учебного центра склонны воспринимать широкий спектр ситуаций как угрожающий их жизнедеятельности и реагировать выраженным состоянием тревожности (методика Ч.Д. Спилбергера, табл. 1).

По результатам диагностики депрессии А. Бэка выявлено, что испытуемые обеих групп в период проведения исследования не пребывают в актуальном тревожном или подавленном состоянии, способны адекватно оценивать происходящее. При этом полное отсутствие депрессивных симптомов демонстрирует 82% студентов ВУЦ и 94% студентов ЛПФ. Полученные результаты изучения социально-психологической адаптации испытуемых свидетельствуют о том, что среди обучающихся военного учебного центра этот показатель хуже. Так, по данным опросника К. Роджерса и Р. Даймонда, испытуемых со средним уровнем адаптивности 24% среди первокурсников ВУЦ и лишь 6% — студентов ЛПФ.

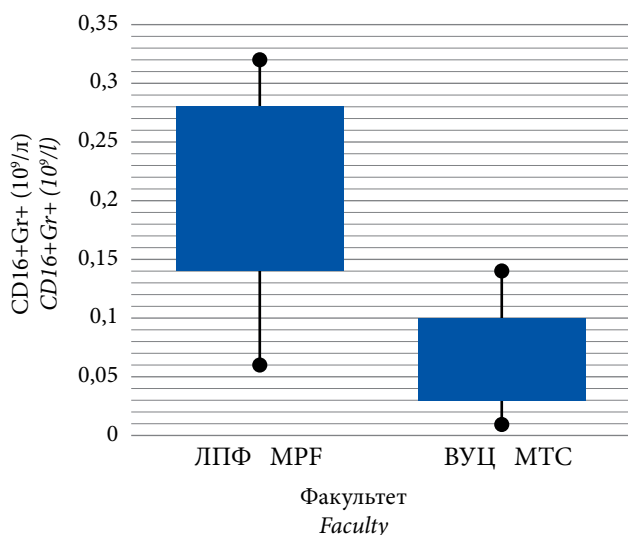


Рисунок 1. Ящичные диаграммы абсолютного количества функционально активных НК CD16+Gr^+ ($10^9/\text{л}$) у студентов 1 курса ЛПФ и ВУЦ
Figure 1. Boxplots of number of functionally active CD16+Gr^+ ($10^9/\text{л}$) for 1st year students of the faculties of MPF and MTC

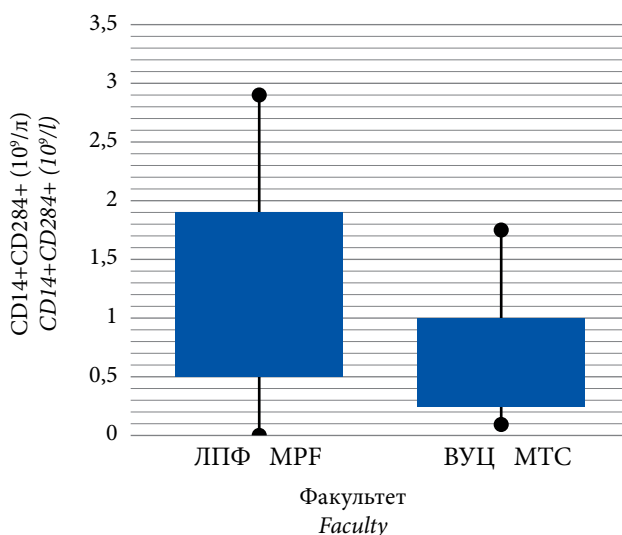


Рисунок 2. Ящичные диаграммы абсолютного количества моноцитов периферической крови, экспрессирующих TLR4: CD14+CD284^+ ($10^9/\text{л}$) у студентов 1 курса ЛПФ и ВУЦ
Figure 2. Boxplots of number of peripheral blood monocytes expressing TLR4: CD14+CD284^+ ($10^9/\text{л}$) for 1st year students of the faculties of MPF and MTC

Таблица / Table 1

**Сравнительная характеристика ОАК у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19
и группы контроля**
*Comparative characteristics of UAC in patients with moderate COVID-19
and control group*

Показатель <i>Parameter</i>	Пациенты с поражением лёгких КТ-1 <i>Patients with lung damage CT 1</i>	Пациенты с поражением лёгких КТ-2 <i>Patients with lung damage CT 2</i>	Группа контроля <i>Control group</i>
	1	2	3
Лейкоциты, $\bullet 10^9/\text{л}$ <i>Leukocytes, $\bullet 10^9/\text{л}$</i>	5,6 ¹ [4,56; 7,06]	5,6 ² [4,61; 6,99]	7,41 [5,3; 8,6]
Эритроциты, $\bullet 10^{12}/\text{л}$ <i>Red blood cells, $\bullet 10^{12}/\text{л}$</i>	4,69 [4,44; 4,96]	4,7 [4,3; 5]	4,8 [4,4; 5,1]
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, г/л</i>	144 [132; 156]	142 [136; 149]	143,2 [121; 158]
Тромбоциты, $\bullet 10^9/\text{л}$ <i>Platelets, $\bullet 10^9/\text{л}$</i>	180 ¹ [156; 201,5]	186 ² [152; 226]	238 [150; 359]
Лимфоциты, % <i>Lymphocytes, %</i>	20,29 ¹ [15,9; 29,95]	18,7 ² [13,7; 26,6]	28,2 [22; 38]
Моноциты, % <i>Monocytes, %</i>	1,8 ¹ [1,45; 2,8]	1,8 ² [1,4; 2,8]	5,1 [3,8; 8,3]
Гранулоциты, % <i>Granulocytes, %</i>	76,7 [66,6; 81,45]	78,6 [70,7; 83,9]	68,5 [58; 78]

Примечание: 1 — статистическая значимость различий показателей между группами I и III ($p < 0,05$); 2 — статистическая значимость различий показателей между группами II и III ($p < 0,05$), рассчитанная с учётом U-критерия Мана-Уитни; в таблице средние значения представлены в виде Медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль].

Note: 1 — statistical significance of differences in indicators between groups I and III ($p < 0.05$); 2 — statistical significance of differences in indicators between groups II and III ($p < 0.05$), calculated taking into account the Man-Whitney U-test; in the table, the average values are presented as: Median [Lower Quartile; Upper Quartile].

Обсуждение

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что стартовые позиции перед обучением в вузе, с точки зрения клинической манифестации иммуноопосредованной патологии, равны. Инфекционные проявления в виде острых респираторных инфекций без выраженных осложнений регистрировались в равной степени в обеих группах наблюдения и не выходили за пределы среднестатистического уровня практически здоровых, а аллергосиндром в виде сезонного аллергического ринита легкой степени тяжести регистрировался лишь у двух студентов лечебно-профилактического факультета. В этой связи безусловного внимания заслуживает факт различий, выявленный между сравниваемыми группами, в параметрах иммунного реагирования через три месяца после начала учебы в вузе. Что особенно важно, эти изменения касаются клеток врожденного иммунитета. Согласно современным представлениям, этим клеточным линиям отводится решающая роль в формировании устойчивости к воздействию чужеродных агентов любой антигенной характеристики. Кроме того, именно от адекватного ответа лимфоцитов врожденного

иммунитета (натуральных киллеров), а также клеток макрофагального ряда (моноцитов периферической крови) зависит сила и направленность специфических иммунных реакций [6, 7]. Выявленное в наших исследованиях снижение функциональных возможностей натуральных киллеров может стать основой несостоятельности противовирусной резистентности у студентов ВУЦ, равно как уменьшение экспрессии TLR4, может привести к снижению антибактериального иммунного ответа. В совокупности полученные данные анализа иммунного статуса показывают высокую вероятность развития разнообразных вариаций клинической манифестации иммунной дисфункции у первокурсников ВУЦ. Логично предположить, что отмеченные отличительные признаки иммунного реагирования имеют основу в виде различий в психологической реактивности, связанной в свою очередь с особенностями образовательного процесса в зависимости от программы обучения. Результаты обработки данных психологического самоанализа студентов показали, что трёхмесячный период адаптации не способствовал развитию признаков депрессии у всех наблюдаемых, сохранил устойчивость к стрессовым факторам.

При этом студенты ВУЦ демонстрируют меньшую степень ситуативной и личностной тревожности в сравнении с первокурсниками ЛПФ. Этот факт относится к числу настораживающих, потому как низкая тревожность, что характеризует первокурсников ВУЦ, согласно методике Ч.Д. Спилбергера, требует повышения у респондентов чувства ответственности и внимания к мотивам деятельности для более успешной реализации поставленных задач. В свою очередь интегральный показатель опросника К. Роджерса и Р. Даймонда объективно продемонстрировал более низкую степень адаптации у военных первокурсников-медиков. Совокупность полученных данных подтверждает, что психологическая адаптация у студентов ВУЦ отстаёт от таковой у студентов ЛПФ. Этот факт, вероятно, определяет выявленные нами изменения иммунного реагирования в виде

снижения функционального потенциала параметров врождённого иммунного реагирования.

Заключение

Периоды психологической адаптации к учебному процессу в медицинском вузе имеют различия в зависимости от особенностей организации учебного процесса, будучи менее успешным для первокурсников ВУЦ. У военных студентов-медиков в сравнении со студентами ЛПФ снижены показатели иммунной системы, ответственные за процессы первичного иммунного реагирования, что формирует возможные предпосылки развития клинических проявлений иммунной дисфункции. Необходима разработка мероприятий, направленных на повышение чувства ответственности, психоэмоциональных и иммунных адаптационных ресурсов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Заболотная С.Г. К вопросу об успешности адаптации студентов медицинского вуза. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2012;19(4):17-20. Zabolotnaya S.G. On the issue of successful adaptation of medical school students. *Scientific notes of St. Petersburg State Medical University named after. acad. I.P. Pavlova*. 2012;19(4):17-20. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22028749
2. Зайцева Н.С., Сизякина Л.П. Роль факторов врожденного иммунитета в формировании адаптационных реакций при стрессе. *Иммунология*. 2021;42(3):270-276. Zaitseva N.S., Siziakina L.P. The role of factors of innate immunity in the formation of adaptation to stress. *Immunologiya*. 2021;42(3):270-276. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-270-276>
3. Прохоренко И.О., Германова В.Н., Сергеев О.С. Стресс и состояние иммунной системы в норме и патологии. Краткий обзор литературы. *Вестник медицинского института "Реавиз": Реабилитация, врач и здоровье*. 2017;(1):82-90. Prokhorenko I.O., Germanova V.N., Sergeev O.S. Stress and the state of the immune system in normal and pathological conditions. *Vestnik meditsinskogo instituta "Reaviz": Reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. 2017;(1):82-90. (In Russ.). eLIBRARY ID: 29028473
4. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol*. 1979;47(2):343-52. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.47.2.343>
5. Осницкий А.К. Определение характеристик социальной адаптации. *Психология и школа*. 2004;1:43-56. Osnitsky A.K. Determination of characteristics of social adaptation. *Psychology and school*. 2004;1:43-56. (In Russ.).
6. Ben-Eliyahu S. Can we really know if a stressor increases or decreases natural killer cell activity? *Brain Behav Immun*. 2012;26(8):1224-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.08.004>
7. De Lorenzo BH, de Oliveira Marchioro L, Greco CR, Suchecki D. Sleep-deprivation reduces NK cell number and function mediated by β -adrenergic signalling. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;57:134-43. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.04.006>

Информация об авторах

Уразмамбетов Ринат Тахирович, аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: uvc-pri-rostgmu@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0001-9747-5077

Чеботов Сергей Алексеевич, аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: chebotovsergey@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7945-618X

Лобода Татьяна Васильевна, старший преподаватель кафедры педагогики, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: loboda_tv@rostgmu.ru. ORCID: 0009-0001-9271-0880

Information about the authors

Rinat T. Urazmambetov, graduate student of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: uvc-pri-rostgmu@rostgmu.ru.

Sergey A. Chebotov, graduate student of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: chebotovsergey@mail.ru.

Tatyana V. Loboda, senior lecturer of the Department of Pedagogy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: loboda_tv@rostgmu.ru.

Вклад авторов

Р.Т. Уразмамбетов — получение и обработка данных;
Т.В. Лобода — обработка и анализ данных;
С.А. Чеботов — анализ данных и написание текста
рукописи.

Authors' contribution

R.T. Urazmambetov — processing and analysis of the data;
T.V. Loboda — obtaining and analysis of the data;
S.A. Chebotov — writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 15.09.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 03.10.2023

Клинический случай

УДК 612.017.11/616.411-003.972

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-35-43>

Особенности клинической картины и течения дефицита GATA2, осложнённого генерализованным веррукозом с исходом в миелодиспластический синдром во взрослом возрасте

Е.А. Фролов¹, Ф.И. Абдулаева², Ю.А. Горностаева¹, Т.В. Латышева^{1,3}, Е.А. Латышева^{1,2},
Г.Э. Аминова¹

¹Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Евгений Александрович Фролов, frolovevgeny@rambler.ru.

Аннотация. Дефицит GATA2 — редкое заболевание, относящееся к группе врождённых дефектов фагоцитов, которое клинически проявляется четырьмя синдромами: синдромом MonoMAC (миелодисплазия и иммунодефицит, ассоциированный с развитием инфекций, вызванных *Mycobacterium avium complex*), синдромом дефицита моноцитов, дендритных клеток, В- и NK-лимфоцитов, синдромом Эмбергера, включающим первичную лимфедему с миелодисплазией и нейросенсорную потерю слуха, а также семейным миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, но в большинстве случаев мутации зародышевой линии гена GATA2 возникают *de novo*. Первые проявления заболевания встречаются в раннем взрослом возрасте, течение дефицита GATA2 является вариабельным и может различаться у лиц в одной семье, имеющих схожие генетические варианты. В статье представлен клинический случай манифестации дефицита GATA2 в возрасте семи лет в виде развития генерализованного веррукоза, лимфостаза нижней конечности, генерализованного туберкулёза с поражением брюшной полости, малого таза, органов грудной клетки. В результате обследования выявлен дефицит моноцитов, В- и NK-лимфоцитов, миелодиспластический синдром с мультилинейной дисплазией. Представлено подробное описание клинической картины и особенностей течения первичного иммунодефицитного состояния, результаты проведенного обследования и лечения.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит; генерализованный веррукоз, миелодиспластический синдром, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Фролов Е.А., Абдулаева Ф.И., Горностаева Ю.А., Латышева Т.В., Латышева Е.А., Аминова Г.Э. Особенности клинической картины и течения дефицита GATA2, осложнённого генерализованным веррукозом с исходом в миелодиспластический синдром во взрослом возрасте. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):35-43. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-35-43.

Features of the clinical picture and course of GATA2 deficiency complicated by generalized verrucosis with an outcome in myelodysplastic syndrome in adulthood

E.A. Frolov¹, F.I. Abdulaeva², U.A. Gornostaeva¹, T.V. Latysheva^{1,3}, E.A. Latysheva^{1,2}, G.E. Aminova¹

¹National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Corresponding author: Evgeny A. Frolov, frolovevgeny@rambler.ru.

Abstract. GATA2 deficiency is a rare disease belonging to the group of phagocyte birth defects, which is clinically manifested by four syndromes: MonoMac syndrome (myelodysplasia and immunodeficiency associated with the development of infections caused by *Mycobacterium avium complex*); monocyte, dendritic cell, B- and NK-lymphocyte deficiency syndrome; Emberger syndrome, including primary lymphedema with myelodysplasia and sensorineural hearing loss, as well as familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. The disease is inherited by autosomal dominant type, but in most cases, mutations of

the germ line of the GATA2 gene occur *de novo*. The first manifestations of the disease occur in early adulthood, the course of GATA2 deficiency is variable and may differ in individuals in the same family with similar genetic variants. The article presents a clinical case of manifestation of GATA2 deficiency at the age of seven years in the form of development of generalized verrucosis, lymphostasis of the lower limb, generalized tuberculosis with involvement of the abdominal cavity, small pelvis, and chest organs. The examination revealed deficiency of monocytes, B- and NK-lymphocytes, myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia. We present a detailed description of the clinical picture and peculiarities of the course of the primary immunodeficiency state, the results of the examination and treatment.

Keywords: primary immunodeficiency, generalized verrucosis, myelodysplastic syndrome, hematopoietic stem cell transplantation.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Frolov E.A., Abdulaeva F.I., Gornostaeva U.A., Latysheva T.V., Latysheva E.A., Aminova G.E. Features of the clinical picture and course of GATA2 deficiency complicated by generalized verrucosis with an outcome in myelodysplastic syndrome in adulthood. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):35-43. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-35-43.

Введение

В мировой литературе представлено более 480 различных форм врождённых ошибок иммунной системы (первичных иммунодефицитов — ПИД), которые в зависимости от поражённого звена иммунной системы разделены на 10 групп [1]. Клиническая картина ПИД вариабельна, характеризуясь повышенной восприимчивостью к инфекциям, аутоиммунным и аутовоспалительным синдромами, патологической лимфопрлиферацией, недостаточностью костного мозга и/или онкологическим заболеваниями [2, 3]. Одним из представителей первичных иммунодефицитных состояний, сочетающим в себе многообразие клинических проявлений, является дефицит GATA2, который, согласно международной классификации, включён в группу врождённых дефектов количества или функций фагоцитов.

История открытия дефицита GATA2 относится к 2010 г., когда группой учёных из США [4] впервые был описан синдром иммунодефицита и миелодисплазии, проявляющийся глубоким дефицитом моноцитов в периферической крови и склонностью к развитию инфекций, вызванных *Mycobacterium avium complex*, который был сокращённо назван МоноМАС. В то же время было описано три схожих синдрома: синдром дефицита моноцитов, дендритных клеток, В- и NK-лимфоцитов, Синдром Эмбергера, включающий первичную лимфеду с миелодисплазией и нейросенсорную потерю слуха, а также семейный миелодиспластический синдром (МДС), острый миелоидный лейкоз [5–7]. В 2011 г. было выяснено, что все четыре синдрома являются результатом мутаций зародышевой линии гена GATA2 и представляют собой разнообразные проявления одного и того же заболевания, впоследствии названного дефицитом GATA2.

Ген GATA2 расположен на длинном плече третьей хромосомы, механизм наследования заболевания аутосомно-доминантный [8]. Белок GATA2 принадлежит к семейству ядерных факторов транскрипции, которые связываются с консенсусной последовательностью ДНК и другими факторами транскрипции, регулируя экспрессию множества генов-мишеней [9]. У человека он экспрессируется в гематологических клетках на стадии стволовой клетки и более поздних стадиях развития клеток-предшественников. Повышение и/или снижение экспрессии гена регулируют прогрессирование этих незрелых клеток в их конечные формы, а также определённые типы тканевых клеток, такие как макрофаги и тучные клетки [10].

На сегодняшний день в мире зарегистрировано около 500 пациентов с дефицитом GATA2 [11] и описано более 150 различных патогенных вариантов гена, которые в большинстве случаев возникают *de novo* [12]. Течение дефицита GATA2 вариабельно и может различаться у лиц в одной семье, имеющих схожие генетические варианты. Наиболее часто первые проявления заболевания встречаются в раннем взрослом возрасте. Фенотип заболевания гетерогенен, не имеет чёткой корреляции с генотипом и характеризуется неполной клинической пенетрантностью [13]. Симптомы могут включать тяжёлые рецидивирующие (вирусные, бактериальные, грибковые) инфекции, цитопении, лимфедему, альвеолярный протеиноз и злокачественные миелоидные заболевания [14, 15]. Инфекционные осложнения при дефиците GATA2 являются одной из основных причин инвалидизации данных пациентов. Они связаны с дефицитом В-лимфоцитов, NK-клеток, а также с дефектами врождённого иммунного ответа, включая нарушение продукции интерферона I типа [16] и характеризуются повышенной восприимчивостью к вирусным инфекциям (например, инфекциям, вызванным вирусом папилломы человека (ВПЧ) и простого герпеса, нетуберкулезным микобактериям и к другим более распространённым бактериальным респираторным инфекциям). Потеря слуха также встречается в симптомокомплексе дефицита GATA2 и обусловлена участием гена в вестибулярном морфогенезе полукружных каналов формировании перилимфатического пространства вокруг полукружных каналов внутреннего уха [17].

Единственным куративным методом лечения дефицита GATA2 на сегодняшний день является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Как и в большинстве случаев ПИД, решение вопроса о проведении ТГСК является серьёзной задачей для врачей онкологов-гематологов и требует комплексной оценки текущего состояния пациента. В иностранной литературе представлены данные о 86% выживаемости на протяжении двух лет после ТГСК (n=22, средний возраст — 26 лет) [18], 57% выживаемости через 3,5 года после ТГСК (n=14, средний возраст — 33 года) [19], 72%, 65% и 54% выживаемости через 1, 2 и 4 года после ТГСК соответственно (n=21, возраст пациентов — от 15 до 48 лет) [14], однако данные когорты не могут быть сопоставимы между собой в связи с различиями по тяжести клинических проявлений заболевания и режимам кондиционирования.

Описание клинического случая

Пациентка Ш., 31 год. Поступила в отделение с жалобами на неустойчивый стул со склонностью к диарее, жжение и болезненность при мочеиспускании, рецидивирующие бородавки.

Анамнез заболевания

В детстве росла и развивалась согласно возрастным нормам. Семейный анамнез не отягощён, однако у

дедушки по материнской линии отмечались жалобы на значительное снижение слуха. В период с 3 до 18 лет возникали частые нетяжёлые обострения отита после перенесённых ОРВИ (до четырёх раз в год), лечение — местное и симптоматическое с положительным эффектом.

С 7 лет на коже кистей впервые стали возникать простые бородавки, с 24 лет (2016 г.) — кондиломы в области гениталий. Количество бородавок с возрастом увеличивалось в размере и в количестве (рис. 1, 2).



Рисунок 1. Пациентка Ш., 31 год, диагноз — «Первичное иммунодефицитное состояние, дефицит GATA2. Генерализованный веррукоз, преимущественно акральной локализации»
Figure 1. Patient Sh., 31 years old, diagnosis — “Primary immunodeficiency, GATA2 deficiency. Generalized verrucosis, predominantly acral localization”



Рисунок 2. Пациентка Ш., 31 год, диагноз — «Первичное иммунодефицитное состояние, дефицит GATA2. Вульгарные плантарные бородавки»
Figure 2. Patient Sh., 31 years old, diagnosis — “Primary immunodeficiency, GATA2 deficiency. Vulgar plantar warts”



Рисунок 3. Пациентка Ш., 31 год, диагноз — «Первичное иммунодефицитное состояние: дефицит GATA2. Лимфостаз правой нижней конечности»
Figure 3. Patient Sh., 31 years old, diagnosis — “Primary immunodeficiency, GATA2 deficiency. Lymphostasis of the right lower limb”



Рисунок 4. Пациентка Ш., 31 год, диагноз — «Первичное иммунодефицитное состояние, дефицит GATA2. Туберкулёзное поражение лёгких, висцеральный туберкулёз, генитальный туберкулёз». Состояние после хирургического лечения (2007–2009 гг.)
Figure 4. Patient Sh., 31 years old, diagnosis — “Primary immunodeficiency, GATA2 deficiency. Tuberculous lung lesion, visceral tuberculosis, genital tuberculosis”. Condition after surgical treatment (2007–2009)

Проводились неоднократные курсы наружной терапии, системная иммуномодулирующая терапия без видимого улучшения. Удаление бородавок методом криодеструкции было неэффективно, однако в местах, где применялся радиоволновой метод удаления, новые элементы не возникали, но впоследствии оставались келоидные рубцы.

С 11 лет развился и стал прогрессировать лимфостаз правой нижней конечности неуточнённого генеза, в 20 лет проведена операция с формированием лимфovenозного анастомоза без существенного эффекта (рис. 3).

В 15 лет — генерализованный туберкулез с поражением брюшной полости, малого таза, органов грудной клетки. *Mycobacterium tuberculosis* выявлена при бактериологическом исследовании плевральной жидкости, в отделяемом из абсцесса в малом тазу, в отделяемом из тонкокишечных свищей. В течение 2 лет проводилась стационарная консервативная терапия, повторные хирургические вмешательства (резекция поперечной ободочной кишки, резекция восходящей ободочной кишки, тубэктомия справа по поводу туберкулеза малого таза (лапаротомия), вскрытие и дренирование абсцесса малого таза — рис. 4). В период с 15 до 30 лет состояла на учёте в противотуберкулезном диспансере, сохранялся отрицательный результат диаскинтеста. С декабря 2022 г. снята с учёта, констатирована клиничко-лабораторная ремиссия туберкулеза.

С 16 лет (2009 г.) в анализах выявлена анемия смешанного генеза (железодефицитная и пернициозная). В клиническом анализе крови впервые выявлена лейкопения $3,8 \times 10^9/\text{л}$.

В 18 лет в КВКД№1 проведено исследование иммунного статуса: иммуноглобулин А (IgA) — 1.7 г/л (норма — 0.9–5.0); IgG 30 г/л (норма — 9–20); IgM — 4.9 г/л (норма — 0.7–3.7); лейкоциты — $3,4 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $0,9 \times 10^9/\text{л}$, CD3+ Т-лимфоциты — 611 кл/мкл (норма — 800–2200), CD4+ Т-лимфоциты — 275 кл/мкл (норма — 600–1600), CD8+ Т-лимфоциты — 321 кл/мкл (норма — 300–800), CD19+ В-лимфоциты — 19 кл/мкл (норма — 100–500).

В 22 года пациентка была определена на стационарное лечение в МНПЦ борьбы с туберкулёзом в связи с жалобами на боль в пояснице. Данных о туберкулёзе мочевой системы не выявлено, диаскинтест — отрицательный. При бактериологическом исследовании мочи выявлен рост *Proteus mirabilis* 10^5 . Согласно результатам клинического анализа крови, гемоглобин — 116 г/л, лейкоциты — $3,2 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $0,8 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты — $2,2 \times 10^9/\text{л}$, моноциты — $0,064 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $243 \times 10^9/\text{л}$. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, обнаружены умеренная гепатоспленомегалия, кальцинаты печени, селезёнки.

В 29 лет пациентка перенесла вирусную инфекцию COVID-19 тяжёлого течения, подтверждённую ПЦР-исследованием отделяемого из зева/носоглотки, и со степенью поражения лёгких КТ-2. В анализах отмечалось повышение с-реактивного белка до 186 мг/дл. Согласно результатам клинического анализа крови, гемоглобин — 123 г/л, эритроциты — $4,53 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты — $3,73 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — $3,07 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $0,24 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $179 \times 10^9/\text{л}$.

В 30 лет (2023 г.) пациентка отправлена на стационарное лечение в отделение онкогинекологии УКБ №4. Удалены полип эндометрия, левая наружная половая губа, кондиломы генитальной области. При гистологическом исследовании выявлена карцинома вульвы *in situ* (T0-1N0M0). Проведено МРТ органов малого таза: обнаружены увеличенные лимфоузлы и очаговые изменения костей таза, макропризнаки опухолевого поражения вульвы и влагалища не выявлено.

В 31 год пациентка впервые обратилась к иммунологу. При обследовании в ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, по результатам молекулярно-генетического исследования (полное секвенирование экзона), обнаружен ранее не описанный, вероятно, патогенный вариант с.386del в гетерозиготном состоянии в экзоне 3 из 6 гена GATA2, в гетерозиготном (доминантном) состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания p.Ser129Ter.

Данные физикального осмотра

Рост — 165 см, масса тела — 67 кг. Состояние — стабильное, тяжёлое — по основному заболеванию. Сознание — ясное. Кожные покровы: множественные веррукозные элементы на коже тыльной и ладонной поверхности кистей, пальцев рук, вульгарные бородавки на коже стоп (рис. 4, 5), единичные веррукозные элементы на коже лица (лобная, носовая область), нижних конечностей. Множественные келоидные рубцы в урогенитальной области. Рубцы в области живота, поясницы, после перенесённых лапароскопических операций (рис. 7). Лимфостаз правой нижней конечности (рис. 6). Носовое дыхание — свободное. Дыхание — жёсткое, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца — ясные, ритм — правильный. Показатели гемодинамики — стабильные.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования

В клиническом анализе крови отмечалась анемия: гемоглобин — 85 г/л, эритроциты — $3,03 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкопения (лейкоциты — $2,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы — $1,7 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $0,31 \times 10^9/\text{л}$, моноциты — $0,01 \times 10^9/\text{л}$), тромбоциты — $179 \times 10^9/\text{л}$, незначительное повышение СОЭ по Вестергрену — до 30 мм/ч.

В биохимическом анализе крови обнаружено снижение уровня общего белка до 50 г/л (66–83 г/л), креатинин — 50 мкмоль/л (58–96 мкмоль/л), железо — 2,2 мкмоль/л (10,7–32,2 мкмоль/л), ферритин — 26 нг/мл (11–306,8 нг/мл), С-реактивный белок — 6,6 мг/дл (<5 мг/дл).

В иммунологическом обследовании обращало на себя внимание снижение иммуноглобулина А (IgA) до 69 мг/дл (норма — 100–350), IgG — 528 мг/дл (норма — 900–1800) при нормальном IgM — 89 мг/дл (норма — 80–250), резкое снижение CD3+ Т-клеток до 177 кл/мкл (норма — 800–2200), а также CD3+CD4+ Т-хелперы — 68 кл/мкл (норма — 600–1600), CD3+CD8+ Т-цитотоксические — 97 кл/мкл (норма — 190–650), CD3-CD16,56+ NK-клетки — 115 кл/мкл (норма — 150–600), CD19+ В-клетки — 0,4 кл/мкл (норма — 100–500) (табл. 1). С учётом низкого количества В-лимфоцитов в периферической крови

Таблица / Table 1

**Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов
периферической крови пациентки**
*Results of immunophenotyping
of peripheral blood lymphocytes of the patient*

Показатели <i>Indicators</i>	Результат <i>Result</i>	Норма <i>Normal</i>
Лимфоциты (на 1 мкл крови) <i>Lymphocytes (per 1 µl of blood)</i>	300	1200–3000
CD3+ Т-клетки (% лимфоцитов) <i>CD3+ T-cells (% lymphocytes)</i>	59,0	55–80
CD3+ Т-клетки (на 1 мкл крови) <i>CD3+ T-cells (per 1 µl of blood)</i>	177	800–2200
CD3+CD4+ Т-хелперы (% лимфоцитов) <i>CD3+CD4+ T-helpers (% lymphocytes)</i>	22,6	31–49
CD3+CD4+ Т-хелперы (на 1 мкл крови) <i>CD3+CD4+ T-helpers (per 1 µl of blood)</i>	68	600–1600
CD3+CD8+ цитотоксические Т-клетки (% лимфоцитов) <i>CD3+CD8+ cytotoxic T-cells (% lymphocytes)</i>	32,3	12–30
CD3+CD8+ цитотоксические Т-клетки (на 1 мкл крови) <i>CD3+CD8+ cytotoxic T-cells (per 1 µl of blood)</i>	97	190–650
CD3+CD4+/CD3+CD8+	0,70	1,5–3,0
CD3+CD4+CD8+ (% лимфоцитов) <i>CD3+CD4+CD8+ (% lymphocytes)</i>	1,6	< 2
CD3-CD16,56+ NK-клетки (% лимфоцитов) <i>CD3-CD16,56+ NK-cells (% lymphocytes)</i>	38,5	6–20
CD3-CD16,56+ NK-клетки (на 1 мкл крови) <i>CD3-CD16,56+ NK-cells (per 1 µl of blood)</i>	115	150–600
CD19+ В-клетки (% лимфоцитов) <i>CD19+ B-cells (% lymphocytes)</i>	0,14	5–19
CD19+ В-клетки (на 1 мкл крови) <i>CD19+ B-cells (per 1 µl of blood)</i>	0,4	100–500

фенотипирование В-лимфоцитов не проводилось. Исследование фагоцитарной активности не проводилось в связи с отсутствием технической возможности в период госпитализации пациентки, оно будет проведено в дальнейшем.

Согласно ПЦР-исследованию крови, ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Барр, вируса герпеса 6 типа не обнаружена. Согласно ПЦР-исследованию соскоба из веррукозных элементов, обнаружено 5,9 копий ДНК HPV 16 типа на 10^{45} клеток.

Согласно ПЦР-исследованию соскоба со слизистой в генитальной области (в количестве копий ДНК ВПЧ на 10^{45} клеток), обнаружено HPV35 (7,8), HPV16 (8,0), HPV51 (7,9).

Согласно УЗИ региональных лимфоузлов, данных о патологически изменённых лимфоузлах не получено.

По данным УЗИ брюшной полости, выявлены кальцинаты в 4-м, 6-ом и 7-м сегментах печени размером 1,0 см, 3,5 см и 0,9 см соответственно, умеренная спленомегалия (длина — 143 мм, толщина — 48 мм).

Заключение КТ органов грудной клетки: посттуберкулезные, фиброзные, поствоспалительные изменения в лёгких; остаточные проявления интерстициальной, вероятно, вирусной пневмонии с признаками интерстициального фиброза; множественные очаги в лёгких, новый очаг в S10 нижней доли правого лёгкого; уплотнение (узловое образование?) в кортикальных отделах S10 нижней доли правого лёгкого (рис. 5, 6, 7).

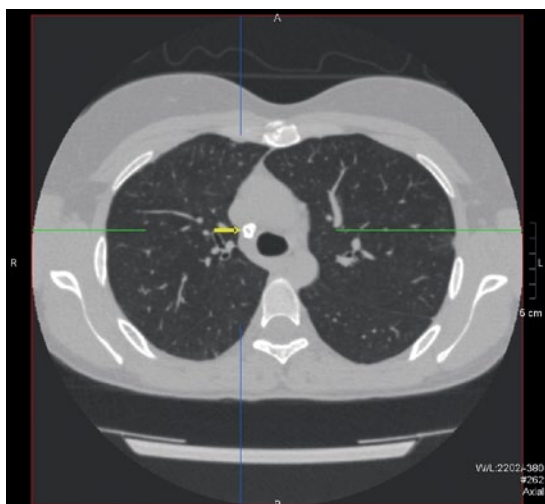


Рисунок 5. Пациентка Ш., 31 год, диагноз — «Первичное иммунодефицитное состояние, дефицит GATA2.

Обызвестленный паратрахеальный лимфатический узел»

Figure 5. Patient Sh., 31 years old, diagnosis — “Primary immunodeficiency, GATA2 deficiency. Calcified paratracheal lymph node”



Рисунок 6. Пациентка Ш., 31 год, диагноз — «Первичное иммунодефицитное состояние, дефицит GATA2.

Обызвестленный лимфатический узел в корне левого лёгкого. Обызвествленный очаг и мягкотканый очаг в правом лёгком»

Figure 6. Patient Sh., 31 years old, diagnosis — “Primary immunodeficiency, GATA2 deficiency. Calcified hilar lymph node located in the left lung. Calcified lesion and soft tissue lesion located in the right lung”

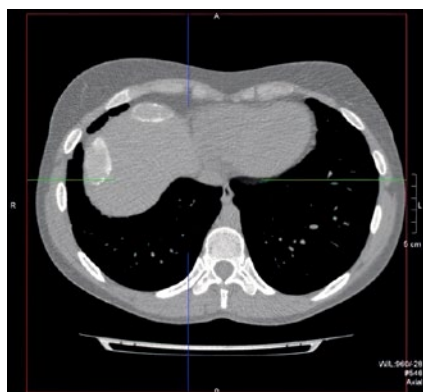


Рисунок 7. Пациентка Ш., 31 год, диагноз — «Первичное иммунодефицитное состояние, дефицит GATA2. Обызвествленные лимфатические узлы и очаги в печени и селезёнке — последствия перенесённого внутрибрюшного туберкулёза»

Figure 7. Patient Sh., 31 years old, diagnosis — “Primary immunodeficiency, GATA2 deficiency. Calcified lymph nodes and lesions located in the liver and spleen as the outcome of abdominal tuberculosis”

Лечебные мероприятия

В отделении инициирована заместительная терапия: иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения (ВВИГ) из расчёта 0,4 г/кг массы тела, рекомендовано введение ВВИГ с интервалом 1 раз в 4 недели с учётом отягощённого инфекционного анамнеза, высокий риск развития жизнеугрожающих инфекционных осложнений, глубокий дефицит В-клеточного звена иммунной системы. Скорректирован дефицит железа, подобрана местная терапия.

В связи с высоким риском развития злокачественных костномозговых нарушений пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где проведено дообследование.

Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) показало следующее: бластные клетки — 0,6% (норма — 0,2–1,7), лимфоциты — 2,8% (норма — 4,3–13,7), эритробласты — 1% (норма — 0,2–1,1), плазматические клетки — 0,4% (норма — 0,1–1,8), мегакарициты — увеличенное количество, суммарно гранулоцитов — 33,6% (норма — 52,8–68,8), общее количество эритрокарицитов — 62% (14,6–26,6), тучные клетки — 0,4% (0,0–0,5). Пунктат костного мозга — клеточный. Соотношение ростков кроветворения нарушено. Гранулоцитарный росток сужен (33,6%), с преобладанием незрелых форм. В 10–29% гранулоцитов отмечаются признаки дисплазии (гипогрануляция цитоплазмы, единичные

нейтрофилы с пельгеризацией ядра). Снижено количество лимфоцитов (2,8%) и моноцитов (0,2%). Эритроидный росток расширен (62%), обнаруживаются отдельные клетки с неровным контуром ядерной мембраны, фрагментацией ядра, базофильной пунктацией (менее 10%). Признаки дисмегакариотопоза отмечены в 10–29% клеток (фрагментация ядра). Макрофаги в редких полях зрения.

Согласно заключению гистологического исследования трепанобиоптата, в трепанобиоптате костного мозга морфологическая картина характеризуется гипоплазией кроветворной ткани с признаками дизэритропоэза и дисмегакариотопоза (с учётом предоставленных данных) при миелодиспластическом синдроме. На основании проведённого обследования выставлен диагноз «Миелодиспластический синдром с мультилинейной дисплазией (низкий риск по IPSS-R), ассоциированный с герминальным дефектом в гене GATA2».

Сведения о течении и исходе заболевания

За время наблюдения в отделении и в период обследования в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России состояние пациентки оставалось стабильным, сохранялась ремиссия инфекционных осложнений. В настоящее время (август 2023 г.) пациентка находится на амбулаторном наблюдении у иммунолога и с учётом выявленного миелодиспластического синдрома с мультилинейной дисплазией рассматривается в качестве кандидата на алло-ТГСК. Вопрос о возможности и целесообразности проведения алло-ТГСК будет решаться консилиумом, после получения результатов обследования единственного сиблинга (сестры) на наличие дефектов гена GATA2.

Обсуждение

С учётом клинической картины, анамнеза, результатов проведённого обследования подтвержден диагноз «Первичное иммунодефицитное состояние, дефицит GATA2». Выявленный вариант с.386del в экзоне 3 гена GATA2, приводящий к сдвигу рамки считывания, ранее не был описан в литературе, однако с учётом характерных клинических проявлений с большой вероятностью он приводит к потере функции соответствующей копии гена [14]. Провести функциональные тесты в настоящее время не представляется возможным. Секвенирование трио по методу Сэнгера для подтверждения *de novo* статуса выявленного генетического дефекта также не проводилось в связи с полным отсутствием у пациентки контакта с родителями. Единственным доступным родственником является сестра (сиблинг, 1990 г. р.), у которой отсутствуют клинические проявления заболевания. В настоящее время сестре проводится молекулярно-генетическое исследование, и она рассматривается в качестве донора для проведения ТГСК.

Отличительной особенностью данного клинического случая является ранний дебют первых проявлений заболевания (в возрасте семи лет), в виде появления простых бородавок на коже кистей, торпидных к местной терапии и хирургическому лечению, а также лимфостазу нижней конечности, неясного генеза. Развитие первой клинически значимой бактериальной инфекции в возрасте 22 лет патогномично для данного заболевания, однако возбудителем генерализованного инфекционного процесса являлась именно *Mycobacterium tuberculosis* (по данным

представленной медицинской документации), в то время как для дефицита GATA2 более характерны диссеминированные инфекции, вызванные нетуберкулезными микобактериями (чаще всего вызванные *Mycobacterium avium complex*) [4, 20]. Несмотря на агрессивное течение генерализованного веррукоза, тяжёлого течения микобактериальной инфекции, пациентка в течение длительного времени не была консультирована иммунологом, первое иммунологическое обследование было проведено лишь 25 лет спустя с момента дебюта заболевания, несмотря на то что цитопенический синдром, инфекционные проявления и спленомегалия были выявлены в возрасте 15 лет.

Длительное лечение у фтизиатра, периодический характер цитопении, а также редкость данной патологии — наиболее вероятные причины задержки постановки диагноза и направления пациентки к иммунологу.

В настоящее время ведущими симптомами, ухудшающими качество жизни пациентки, являются веррукозные элементы на коже верхних конечностей, и в меньшем количестве — на коже лица и туловища, стоп. По данным мировой литературы, симптоматическая терапия, включающая хирургическое лечение, малоэффективна, хотя описаны случаи эффективности применения препаратов с иммуномодулирующим эффектом у пациентов с рецидивирующим веррукозом [21, 22], однако существенного эффекта возможно достичь лишь после проведения ТГСК. С учётом высокого риска ТГСК у пациентов с дефицитом GATA2, отсутствия в настоящее время донора для проведения процедуры инициирована терапия изопринозином пролонгированным курсом совместно с регулярной, рутинной обработкой поражённых участков кожи антисептическими, кератолитическими средствами.

С целью профилактики инфекций при практически полном отсутствии В-лимфоцитов (уровень CD19+ — 0,4 кл/мкл, норма — 100–500 кл/мкл) и, как следствие, снижении уровня IgG до 528 мг/дл (норма — 900–1800), IgA — 69 мг/дл (норма — 100–350) иницирована заместительная терапия ВВИГ в дозе 0,4 г/кг массы тела с интервалом 1 раз в 4 недели. В литературе имеются данные об эффективности использования препаратов ВВИГ в отношении инфекционных осложнений у пациентов с дефицитом GATA2 [23].

Единственным куративным методом лечения данной формы ПИД является ТГСК, однако принятие решения о проведении ТГСК у пациентов старше 18 лет представляет серьёзные трудности. Опыт проведения ТГСК у взрослых в мире достаточно мал, в России он исчисляется единичными случаями. Кроме того, прогноз ТГСК, по данным литературы, представляет серьёзные риски. С другой стороны, с учётом крайне низкого качества жизни пациентки, онкопатологии (характерной для данного заболевания — рака вульвы), развития синдрома миелодисплазии, высокого риска развития лейкоза, выраженного желания пациентки пройти данный вид лечения в настоящее время проводится поиск донора для ТГСК.

Заключение

Дефицит GATA2 является орфанным заболеванием, которое (с учётом широкого спектра клинических проявлений и возраста дебюта) может встречаться в практике

врачей различных специальностей, в том числе фтизиатров, дерматологов, сосудистых хирургов, гинекологов, отоларингологов и педиатров. Диагностику данного заболевания также затрудняют симптомы не характерные для ПИД: нейросенсорная тугоухость, лимфостаз, рак вульвы. Описанный нами клинический случай подчеркивает важность повышения настороженности врачей смежных специальностей в отношении первичных иммунодефицитных состояний для более ранней постановки диагноза и инициации адекватной терапии. Кроме

того, следует отметить ценность совместного ведения пациентов с ПИД иммунологами и гематологами. Данный клинический пример демонстрирует своевременное проведение трепанобиопсии костного мозга и выявление миелодиспластического синдрома на ранней стадии риска. В статье представлено подробное описание клинической картины и особенностей течения первичного иммунодефицитного состояния, вызванного ранее не описанным в литературе вариантом с.386del в гене GATA2 у взрослой пациентки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508-1520. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01352-z>
2. Сизякина Л.П., Андреева И.И. *Справочник по клинической иммунологии*. Ростов-на-Дону: Феникс; 2005. Szyakina L.P., Andreeva I.I. *Spravochnik po klinicheskoy immunologii*. Rosotov-on-Don: Feniks; 2005. (In Russ.).
3. Кондратенко И.В., Бологов А.А. *Первичные иммунодефициты: учебное пособие*. Москва: ИндексМед Медиа; 2020. Kondratenko I.V., Bologov A.A. *Pervichnye immunodeficiency: uchebnoe posobie*. Moskva: IndeksMed Media; 2020. (In Russ.).
4. Vinh DC, Patel SY, Uzel G, Anderson VL, Freeman AF, et al. Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia. *Blood*. 2010;115(8):1519-29. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-208629>
5. Bigley V, Haniffa M, Doulatov S, Wang XN, Dickinson R, et al. The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *J Exp Med*. 2011;208(2):227-34. <https://doi.org/10.1084/jem.20101459>
6. Mansour S, Connell F, Steward C, Ostergaard P, Brice G, et al. Emberger syndrome-primary lymphedema with myelodysplasia: report of seven new cases. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(9):2287-96. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33445>
7. Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, Wilkins EJ, Brautigan PJ, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat Genet*. 2011;43(10):1012-7. <https://doi.org/10.1038/ng.913>
8. Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, Calvo KR, Lemieux JE, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood*. 2011;118(10):2653-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-356352>
9. Rodrigues NP, Tipping AJ, Wang Z, Enver T. GATA-2 mediated regulation of normal hematopoietic stem/progenitor cell function, myelodysplasia and myeloid leukemia. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(3):457-60. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.12.004>
10. Li Y, Qi X, Liu B, Huang H. The STAT5-GATA2 pathway is critical in basophil and mast cell differentiation and maintenance. *J Immunol*. 2015;194(9):4328-38. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500018>
11. Homan CC, Venugopal P, Arts P, Shahrin NH, Feurstein S, et al. GATA2 deficiency syndrome: A decade of discovery. *Hum Mutat*. 2021;42(11):1399-1421. <https://doi.org/10.1002/humu.24271>
12. Kozyra EJ, Pastor VB, Lefkopoulou S, Sahoo SS, Busch H, et al. Synonymous GATA2 mutations result in selective loss of mutated RNA and are common in patients with GATA2 deficiency. *Leukemia*. 2020;34(10):2673-2687. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0899-5>
13. Oleaga-Quintas C, de Oliveira-Júnior EB, Rosain J, Rapaport F, Deswarte C, et al. Inherited GATA2 Deficiency Is Dominant by Haploinsufficiency and Displays Incomplete Clinical Penetrance. *J Clin Immunol*. 2021;41(3):639-657. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00930-3>
14. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014;123(6):809-21. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-515528>
15. Donadieu J, Lamant M, Fieschi C, de Fontbrune FS, Caye A, et al. Natural history of GATA2 deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients. *Haematologica*. 2018;103(8):1278-1287. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.181909>
16. Mardahl M, Jørgensen SE, Schneider A, Raaschou-Jensen K, Holm M, et al. Impaired immune responses to herpesviruses and microbial ligands in patients with MonoMAC. *Br J Haematol*. 2019;186(3):471-476. <https://doi.org/10.1111/bjh.15947>
17. Haugas M, Lilleväli K, Hakanen J, Salminen M. Gata2 is required for the development of inner ear semicircular ducts and the surrounding perilymphatic space. *Dev Dyn*. 2010;239(9):2452-69. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22373>
18. Parta M, Shah NN, Baird K, Rafei H, Calvo KR, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for GATA2 Deficiency Using a Busulfan-Based Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1250-1259. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.01.030>
19. Grossman J, Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, Zerbe C, Calvo K, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):1940-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.08.004>
20. Marciano BE, Olivier KN, Folio LR, Zerbe CS, Hsu AP, et al. Pulmonary Manifestations of GATA2 Deficiency. *Chest*. 2021;160(4):1350-1359. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.046>
21. West ES, Kingsbery MY, Mintz EM, Hsu AP, Holland SM, et al. Generalized verrucosis in a patient with GATA2 deficiency. *Br J Dermatol*. 2014;170(5):1182-6. <https://doi.org/10.1111/bjd.12794>
22. Rivera A, Tyring SK. Therapy of cutaneous human Papillomavirus infections. *Dermatol Ther*. 2004;17(6):441-8. <https://doi.org/10.1111/j.1396-0296.2004.04047.x>
23. Bogaert DJ, Laureys G, Naesens L, Mazure D, De Bruyne M, et al. GATA2 deficiency and haematopoietic stem cell transplantation: challenges for the clinical practitioner. *Br J Haematol*. 2020;188(5):768-773. <https://doi.org/10.1111/bjh.16247>

Информация об авторах

Евгений Александрович Фролов, врач аллерголог-иммунолог, младший научный сотрудник отделения Иммунопатологии, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия; frolovevgeny@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0800-5960>.

Фатима Ильясовна Абдулаева, врач-ординатор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; fati_abd@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-1842-6521>.

Юлия Алексеевна Горностаева, к.м.н., старший научный сотрудник отделения Иммунопатологии, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия; ya.gornostaeva@nrcii.ru.

Татьяна Васильевна Латышева, д.м.н., проф., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии, Московский государственный медикостоматологический университет имени А.И. Евдокимова; заведующий отделения интенсивной терапии Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия; tvlat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>.

Елена Александровна Латышева, д.м.н., доцент кафедры Клинической иммунологии факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; заведующий отделения Иммунопатологии, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия; ealat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>.

Гулюмхан Эльвировна Аминова, врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой диагностики, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия; 79263037827@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7139-4882>.

Вклад авторов

Авторы внесли равнозначный вклад в создание рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Evgeny A. Frolov, allergist-immunologist, Junior Researcher at the Immunopathology department, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia; frolovevgeny@rambler.ru; <https://orcid.org/0009-0009-1842-6521>.

Fatima I. Abdulaeva, Resident Physician, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian; fati_abd@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-1842-6521>.

Yulia A. Gornostaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Immunopathology department, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia; ya.gornostaeva@nrcii.ru.

Tatiana V. Latysheva, Professor, Dr. Sci. (Med.), Professor of the department of Clinical Allergology and Immunology of the A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, head of the Intensive Care Unit, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia; tvlat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>.

Elena A. Latysheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Immunology of the Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Immunopathology Department, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia; ealat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>.

Gulyumkhan E. Aminova, radiologist, head of the radiology department, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia; 79263037827@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7139-4882>.

Authors' contribution

The contribution of the authors in writing the work is equivalent.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 11.09.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 25.09.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 03.10.2023

Оригинальная статья
УДК 57.083.3:618:616.98
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-44-57>

Полиморфизмы генов интерферона γ и рецептора NKG2D в прогнозировании вертикальной передачи коинфекции ВИЧ/ВГС

А.А. Хаматова¹, И.П. Балмасова², Т.А. Чеботарева³

¹Департамент здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Балмасова Ирина Петровна, iri.balm@mail.ru.

Аннотация. Цель: исследовать однонуклеотидные полиморфизмы аллели rs2430561 гена ИФН γ и аллели rs2617160 гена NKG2D в качестве потенциальных факторов риска внутриутробного инфицирования детей, рождённых матерью, коинфицированной ВИЧ/ВГС. **Материалы и методы:** обследованы 65 пар «мать-ребенок», разделённых на 4 группы в зависимости от инфицирования ребенка (инфицирован ВИЧ/ВГС, инфицирован только ВИЧ или только ВГС, не инфицирован). Методы: мультиплексная полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР для определения вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС, проточная цитофлуориметрия для иммунологических исследований, статистический анализ. **Результаты:** однонуклеотидный полиморфизм гена ИФН γ по аллельному варианту rs2430561 при определении у матери прогностического значения не имел. В то же время при регистрации генотипов ТТ и АТ однонуклеотидного полиморфизма этого гена у ребенка, он сочетался с вероятностью инфицирования ребенка ВИЧ/ВГС, ВИЧ или ВГС в зависимости от величин вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС в крови матери в разные триместры беременности. Наличие у матери генотипов АА и АТ аллели rs2617160 гена NKG2D имел прогностическое значение как способствующее инфицированию ребенка ВИЧ/ВГС или только ВИЧ. Было отмечено, что в механизмы перинатальной передачи вирусов был включен определённый уровень падения абсолютного числа CD4+ лимфоцитов в крови женщины во втором и третьем триместрах беременности. **Вывод:** наличие генотипов АА и АТ аллели rs2617160 гена NKG2D у женщины, коинфицированной ВИЧ/ВГС, позволяет прогнозировать риск инфицирования ребенка не только в ходе беременности, но и на этапе её планирования.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ/ВГС, иммунные механизмы вертикальной передачи вирусов, натуральные киллеры, однонуклеотидные полиморфизмы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Хаматова А.А., Балмасова И.П., Чеботарева Т.А. Полиморфизмы генов интерферона γ и рецептора NKG2D в прогнозировании вертикальной передачи коинфекции ВИЧ/ВГС. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):44-57. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-44-57.

Polymorphisms of interferon γ and NKG2D receptor genes in predicting vertical transmission of HIV/HCV coinfection

A.A. Khamatova¹, I.P. Balmasova², T.A. Chebotareva³

¹ Moscow City Health Department, Moscow, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine & Dentistry, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Irina P. Balmasova, iri.balm@mail.ru.

Abstract. Objective: to investigate single nucleotide polymorphisms in IFN γ gene variant rs2430561 and in NKG2D gene variant rs2617160 as potential risk factors for mother-to-child viral transmission among HIV/HCV-coinfected women. **Materials and methods:** 65 mother-child pairs were examined, divided into 4 groups depending on the child's infection (HIV/HCV infected, HIV or HCV infected, not infected). Methods: multiplex polymerase chain reaction (PCR), PCR for determining the viral load of HIV and HCV, flow cytometry for immunological studies, statistical analysis. **Results:** the single nucleotide polymorphism in IFN γ gene variant rs2430561 had no prognostic value when determined in the mothers. When recording the TT and AT genotypes of a single nucleotide polymorphism in this gene in a child, it was combined with the probability of the child's infection with HIV/HCV, HIV or HCV, depending on the magnitude of the viral load of HIV and HCV in the mother's blood in different trimesters of pregnancy. The presence of the AA and AT genotypes of the NKG2D gene variant rs2617160 in the mothers had a prognostic value as contributing to

the child infection with HIV/HCV or HIV alone. It was noted that the mechanisms of perinatal viral transmission included a certain level of decline in the absolute number of CD4+ lymphocytes in the woman blood in the second and third trimesters of pregnancy. **Conclusions:** the presence of AA and AT genotypes of the NKG2D gene variant rs2617160 in woman co-infected with HIV/HCV makes it possible to predict the risk of child infection not only during pregnancy, but also at the planning stage.

Keywords: HIV/HCV coinfection, immune mechanisms of vertical viral transmission, natural killer cells, single nucleotide polymorphisms

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Khamatova A.A., Balmasova I.P., Chebotareva T.A. Polymorphisms of interferon γ and NKG2D receptor genes in predicting vertical transmission of HIV/HCV coinfection. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):44-57. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-44-57.

Введение

Инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусом гепатита С (ВГС), остаются одной из основных глобальных проблем мирового здравоохранения. По данным 2017 г., 2,3 млн человек, живущих с ВИЧ, были одновременно инфицированы ВГС [1]. Особое внимание исследователей данного направления приковано к проблеме коинфекции ВИЧ/ВГС среди женщин фертильного возраста [2, 3].

Данные мета-анализа, включающего более 900 источников из различных стран мира, выявили, что в среднем для общей популяции ВИЧ-инфицированных лиц доля заражённых ещё и ВГС беременных женщин составляет 2,4% [4]. В соответствии с современными методическими подходами для определения риска вертикальной передачи ВГС у коинфицированных женщин необходимо учитывать вирусную нагрузку ВГС и ВИЧ-статус, что же касается ВИЧ, то назначение высокоактивной антиретровирусной терапии и низкая вирусная нагрузка являются важными прогностическими факторами снижения вертикальной передачи этого вируса в последние годы [5]. По данным некоторых авторов, доля детей, рождённых от матерей с коинфекцией ВИЧ/ВГС и инфицированных ВГС, в развитых странах составляет 5,2% [6].

В настоящее время широко обсуждается роль плаценты как эпидемического фактора риска вертикальной передачи ВИЧ и ВГС в условиях коморбидности [7]. Дело в том, что 15–35% случаев перинатальной передачи вируса приходится на трансплацентарный путь передачи вируса (то есть внутриутробное, антенатальное заражение), 50–75% случаев на заражение во время родов и 10–20% — при грудном вскармливании [8].

С точки зрения значения трансплацентарной передачи возбудителей особого внимания заслуживает оценка иммунного фактора у женщин, тем более что ВИЧ и в меньшей степени ВГС относятся к категории вирусов, способных проявлять иммунотропное действие [9, 10]. Более того, психоактивные вещества, злоупотребление которыми является частым спутником заражения ВИЧ и ВГС, также подавляют иммунные реакции и могут влиять на вирусный патогенез [11].

Что касается иммунного механизма, имеющего наибольшее значение при трансплацентарной передаче вирусов, то особого внимания заслуживает популяция таких клеток врождённого иммунитета, как натуральные киллеры. В женских репродуктивных органах, в частности в матке (мНК) (а при беременности — в децидуальной оболочке (дНК)) эти лимфоциты формируют пул тканерезидентных натуральных киллеров, обладающих

отличительными признаками. Это связано с особенностями реакции иммунной системы на развитие беременности, так как плод обладает полуаллогенностью для матери, а беременность должна включать механизмы, претворяющие его отторжение [12].

Основными функциями дНК является контроль врастания трофобласта в децидуальную оболочку с помощью цитотоксических эффектов этих клеток [13], а также выработка цитокинов, факторов роста, ангиогенных и других факторов, которые определяют неоангиогенез, ремоделирование тканей и развитие плаценты. Было показано также значение высокого уровня ИФН γ , продуцируемого дНК, в формировании устойчивости плода к заражению вирусами [14].

Подобная роль тканерезидентных натуральных киллеров с локализацией в децидуальной оболочке матки при гестационном процессе, определяющая состояние интерфейса «мать-плод», пока оказалась за рамками внимания исследователей. В то же время современный уровень научных знаний по данной проблеме значительно пополнился сведениями, позволяющими предполагать значение этого иммунного механизма как в поддержании физиологического течения беременности, так и в клеточной иммунной защите плода от возможности инфицирования [15].

Одним из рецепторов активации натуральных киллеров, в том числе в составе децидуальной оболочки матки при беременности, является рецептор NKG2D, лигандами которого в этом случае служат стрессиндуцированные молекулы трофобласта и плаценты, особенно в случае их атаки вирусами. При этом основным секреторным продуктом дНК служит ИФН γ [16].

В настоящее время в литературе есть сведения о том, что полиморфизм гена NKG2D влияет на предрасположение к инфекционным заболеваниям, раку и аутоиммунным расстройствам [17], а полиморфизм аллельного варианта rs2617160 (генотип ТТ) гена NKG2D — единственный маркер и независимый фактор, связанный с восприимчивостью к хроническому гепатиту В. Лица с генотипом ТТ rs2617160 могут характеризоваться значительным снижением естественной цитотоксической активности при элиминации вируса гепатита В (ВГВ) по сравнению с носителями генотипов ТА или АА, что способствует персистенции вируса и приводит к хронической ВГВ-инфекции [18].

Установлено также, что полиморфизм аллельного варианта rs2430561 может влиять на экспрессию гена ИФН γ [19], а наличие аллелей Т и А на уровне положения +874 от места начала трансляции, как было отмечено

в начале XXI в., связано с высокой и низкой выработкой ИФН γ соответственно [20]. Полиморфизмы в некодирующих областях ИФН γ связаны с аутоиммунными нарушениями [21], хроническими инфекционными заболеваниями [22], в том числе с риском хронического течения вирусных гепатитов В и С [23, 24].

Оценку значения указанных одонуклеотидных полиморфизмов в трансплацентарной передаче коинфекции ВИЧ/ВГС от матери к ребёнку в доступной научной литературе обнаружить не удалось.

Цель исследования — изучение одонуклеотидных полиморфизмов аллели rs2430561 гена ИФН γ и аллели rs2617160 гена NKG2D в качестве потенциальных факторов риска внутриутробного инфицирования детей, рождённых матерью, коинфицированной ВИЧ/ВГС.

Материалы и методы

В исследование вошли 65 пар «мама-ребенок», находящихся на учёте в поликлиническом и амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделениях Московского Городского Центра профилактики и борьбы со СПИДом (МГЦ СПИД) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы» за период с 2004 по 2021 гг.

Все женщины, находящиеся под клиническим наблюдением в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации были предупреждены об участии в исследовании и подписали информированное добровольное согласие.

Возраст матерей — от 17 до 49 лет, возраст детей — от 6 месяцев до 18 лет. Все матери без исключения были коинфицированы ВИЧ/ВГС, ВИЧ-инфекция находилась на стадии 3-4В. Вошедшие в исследование пары «мама-ребёнок» были распределены в соответствии с перинатальной передачей вирусов ребёнку на 4 группы: группа 1 (пары «мама-ребёнок» с перинатальным инфицированием ребёнка ВИЧ и ВГС) — 9 пар (14%);

- группа 2 (пары «мама-ребёнок» с перинатальным инфицированием ребёнка ВИЧ) — 12 пар (18%);
- группа 3 (пары «мама-ребёнок» с перинатальным инфицированием ребёнка ВГС) — 17 пар (26%);
- группа 4 (пары «мама-ребёнок» с неокончательным тестом у ребёнка на ВИЧ и отсутствием ВГС) — 27 пар (42%).

Зависимость от приёма инъекционных психоактивных препаратов (в том числе в анамнезе) в каждой группе проявляли от 21% до 31% женщин.

Исследование носило проспективно-ретроспективный характер. Протокол исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Протокол выполнения исследований
Figure 1. Study protocol

Всем мамам и их детям проводилось определение однонуклеотидных полиморфизмов генов ИФН γ и NKG2D методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР осуществлялась на базе ПЦР-анализатора «Abbott m2000rt» (Abbott Molecular Inc., USA) и автоматизированной станции пробоподготовки и выделения нуклеиновых кислот и белков «QI Asymphony SP» (QIAGEN GmbH, Германия) в соответствии с инструкцией по применению приборов.

На преаналитическом этапе проводили забор венозной крови в пробирки с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) для предотвращения коагуляции, после перемешивания отбирали 250 мкл цельной крови в промаркированные пробирки и отмывали фракцию лейкоцитарных клеток с помощью реагента «ГЕМОЛИТИК» (ПУ № ФСР 2010/09505 от 09.04.19, ООО «АмплиСенс»). Полученную суспензию клеток использовали для выделения тотальной ДНК с помощью набора реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ПУ № ФСР 2009/05220 от 05.03.2019 г., ООО «НекстБио»).

После выделения ДНК проводили исследование на наличие однонуклеотидных полиморфизмов методом мультиплексной ПЦР. Для определения полиморфизмов в гене NKG2D использовали набор реагентов «TaqMan» производства Applied Biosystems, а для генотипирования полиморфных маркеров в гене ИФН γ — набор реагентов «rs2430561 гена IFNG» производства ТестГен (серия: 202111-411).

В работе анализировались ретроспективные данные карт амбулаторного наблюдения матерей в каждом триместре беременности по выявлению у них вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС методом ПЦР, а также по результатам иммунологического исследования методом проточной цитофлуориметрии с определением абсолютного числа лимфоцитов с фенотипами CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперов) и CD3⁺CD8⁺ (цитотоксических Т-лимфоцитов, ЦТЛ) и вычислением иммунорегуляторного индекса (ИРИ) как соотношения этих клеток (CD3+CD4+/CD3+CD8+).

Статистическая обработка данных выполнялась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23). Для статистической обработки частотных данных использовался однофакторный дисперсионный анализ (ONE WAY ANOVA), устанавливающий с помощью критерия Фишера однородность или гетерогенность распределения частоты встречаемости признака в сравниваемых группах. Вирусологические и иммунологические данные анализировались на основе определения их 95%-ных доверительных интервалов числовых значений показателей и их статистического сравнения с использованием критерия χ^2 при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования представительства различных вариантов однонуклеотидного полиморфизма аллельного варианта rs2430561 гена ИФН γ как у матери, так и у ребенка, представлены в таблице 1.

Как показывают данные таблицы 1, определение прогностического значения однонуклеотидного полиморфизма одной из аллелей гена ИФН γ показало неоднозначные результаты. Так, межгрупповые сопоставления частоты встречаемости этого полиморфизма у беременных женщин, инфицированных ВИЧ/ВГС, выявили

отсутствие влияния данного фактора на перинатальное инфицирование ребенка. В то же время тот же однонуклеотидный полиморфизм у ребенка оказался значимым при развитии перинатального инфицирования ВИЧ или ВГС, в том числе двумя вирусами одновременно.

Так, инфицирование ребенка ВИЧ, а также ВИЧ/ВГС оказалось взаимосвязано с частотой встречаемости полиморфизма аллели rs2430561 гена ИФН γ . У инфицированных детей вариант AA регистрировался статистически значимо реже, чем у детей, рожденных здоровыми. Встречаемость варианта AT у инфицированных детей в обеих группах была выше. Примерно у четверти детей, инфицированных ВИЧ, регистрировался вариант TT, не встречающийся у здоровых детей, в связи с чем наличие этого варианта предположительно можно отнести к факторам риска перинатального инфицирования ВИЧ.

Аналогичный анализ с использованием сравнительной статистики показал, что в группе детей, инфицированных ВГС, вариант AA также регистрировался реже, чем у здоровых детей, вариант TT не регистрировался вообще ни в одной из групп сравнения, а вариант AT отмечался в 2,2 чаще в группе детей, инфицированных ВГС, и, предположительно, может служить неспецифическим маркером инфицирования этим вирусом.

Далее у матери и ребенка исследовались однонуклеотидные полиморфизмы аллели rs2617160 гена NKG2D путём сравнения данных по группам исследования, в которых ребенок был инфицирован (группы 1, 2, 3), с группой 4, не содержащей перинатально инфицированных детей. Результаты этого исследования представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы, есть основание предполагать взаимосвязь между вариантом однонуклеотидного полиморфизма аллельного варианта rs2617160 гена NKG2D и перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ и/или ВГС при наличии у матери коинфекции ВИЧ/ВГС. Указанный полиморфизм имеет значение как со стороны матери, так и ребёнка.

Так, однофакторный дисперсионный анализ выявил взаимосвязь между однонуклеотидным полиморфизмом аллели rs2617160 гена NKG2D у матери и перинатальным инфицированием ребенка одновременно ВИЧ и ВГС, а также только ВИЧ. При этом вариант AA регистрировался только у матерей с коинфекцией ВИЧ/ВГС, дети которых оказались перинатально инфицированными, а частота его встречаемости — примерно треть женщин группы 1 и половина женщин группы 2, находившихся под наблюдением. Остальные женщины являлись носителями варианта AT, частота встречаемости которого статистически значимо не отличалась от таковой в группе 4, в которой рождались здоровые дети. Вариант TT регистрировался только в группе 4.

Наличие генотипов AT и, в меньшей степени, AA аллели rs2617160 гена NKG2D было характерно и для детей, перинатально коинфицированных ВИЧ/ВГС, хотя прогностического значения этот факт не имел.

Таким образом, перинатальное инфицирование ребенка ВИЧ (изолированно или одновременно с ВГС) было связано с наличием у матери, коинфицированной ВИЧ/ВГС, однонуклеотидного полиморфизма в виде генотипов AT или AA аллели rs2617160 гена NKG2D, что предположительно можно интерпретировать как

Таблица / Table 1

Соотношение частоты встречаемости различных однонуклеотидных полиморфизмов аллели rs2430561 гена IFN γ в разных группах «мать-ребёнок»
Correlation of the frequency of various single nucleotide polymorphisms in the IFN- γ gene variant rs2430561 in different mother-child groups

Группа «мать – ребенок» “Mother – child” group	Вариант полиморфизма (чел./%) Polimorphism variant (pers./%)			ONE WAY ANOVA	
	AA	AT	TT	F	p
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, перинатальное заражение ребенка ВИЧ/ВГС Single nucleotide polymorphism in the mother, HIV/HCV perinatal infection of the child					
Группа 1 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ/ВГС Group 1 – Mother: HIV/HCV; child: HIV/HCV	-	6 чел. 67%	3 чел. 33%	3,795	0,060
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	12 чел. 44%	9 чел. 33%	6 чел. 23%		
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, перинатальное заражение ребенка ВИЧ Single nucleotide polymorphism in the mother, HIV perinatal infection of the child					
Группа 2 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ Group 2 – Mother: HIV/HCV; child: HIV	6 чел. 50%	6 чел. 50%	-	1,206	0,279
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	12 чел. 44%	9 чел. 33%	6 чел. 23%		
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, перинатальное заражение ребенка ВГС Single nucleotide polymorphism in the mother, HCV perinatal infection of the child					
Группа 3 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВГС Group 3 – Mother: HIV/HCV; child: HCV	11 чел. 65%	3 чел. 17,5%	3 чел. 17,5%	1,005	0,322
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	12 чел. 44%	9 чел. 33%	6 чел. 23%		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, перинатальное заражение ребенка ВИЧ/ВГС Single nucleotide polymorphism in the child, HIV/HCV perinatal infection of the child					
Группа 1 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ/ВГС Group 1 – Mother: HIV/HCV; child: HIV/HCV	3 чел. 33%	6 чел. 67%	-	6,188	0,023*
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	18 чел. 67%	9 чел. 33%	-		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, перинатальное заражение ребенка ВИЧ Single nucleotide polymorphism in the child, HIV perinatal infection of the child					
Группа 2 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ Group 2 – Mother: HIV/HCV; child: HIV	3 чел. 25%	6 чел. 50%	3 чел. 25%	11,385	0,002*
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	18 чел. 67%	9 чел. 33%	-		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, перинатальное заражение ребенка ВГС Single nucleotide polymorphism in the child, HCV perinatal infection of the child					
Группа 3 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВГС Group 3 – Mother: HIV/HCV; child: HCV	5 чел. 29%	12 чел. 71%	-	7,281	0,015*
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	18 чел. 67%	9 чел. 33%	-		

Примечание: F — критерий Фишера распределения данных по группам, p — вероятность различий в распределении данных по критерию Фишера в группах, * — статистическая значимость межгрупповых различий при $p < 0,05$.

Note: F – Fisher criterion, p — the probability of differences in data distribution according to Fisher criterion, * — statistical significance of intergroup differences at $p < 0.05$.

Таблица / Table 2

Соотношение частоты встречаемости различных однонуклеотидных полиморфизмов аллели rs2617160 гена NKG2D в разных группах «мать-ребёнок»
Correlation of the frequency of various single nucleotide polymorphisms in the NKG2D gene variant rs2617160 in different mother-child groups

Группа «мать – ребенок» “Mother – child” group	Вариант полиморфизма (чел./%) Polimorphism variant (pers./%)			ONE WAY ANOVA	
	AA	AT	TT	F	p
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, перинатальное заражение ребенка ВИЧ/ВГС Single nucleotide polymorphism in the mother, HIV/HCV perinatal infection of the child					
Группа 1 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ/ВГС Group 1 – Mother: HIV/HCV; child: HIV/HCV	3 чел. 33%	6 чел. 67%	-	7,286	0,011*
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	-	12 чел. 50%	12 чел. 50%		
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, перинатальное заражение ребенка ВИЧ Single nucleotide polymorphism in the mother, HIV perinatal infection of the child					
Группа 2 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ Group 2 – Mother: HIV/HCV; child: HIV	6 чел. 50%	3 чел. 25%	3 чел. 25%	5,165	0,029*
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	-	12 чел. 50%	12 чел. 50%		
Однонуклеотидный полиморфизм у матери, перинатальное заражение ребенка ВГС Single nucleotide polymorphism in the mother, HCV perinatal infection of the child					
Группа 3 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВГС Group 3 – Mother: HIV/HCV; child: HCV	-	8 чел. 47%	9 чел. 53%	1,038	0,314
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	-	12 чел. 50%	12 чел. 50%		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, перинатальное заражение ребенка ВИЧ/ВГС Single nucleotide polymorphism in the child, HIV/HCV perinatal infection of the child					
Группа 1 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ/ВГС Group 1 – Mother: HIV/HCV; child: HIV/HCV	3 чел. 33%	6 чел. 67%	-	9,466	0,004*
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	3 чел. 11%	9 чел. 33%	15 чел. 56%		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, перинатальное заражение ребенка ВИЧ Single nucleotide polymorphism in the child, HIV perinatal infection of the child					
Группа 2 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВИЧ Group 2 – Mother: HIV/HCV; child: HIV	6 чел. 50%	-	6 чел. 50%	2,462	0,125
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	3 чел. 11%	9 чел. 33%	15 чел. 56%		
Однонуклеотидный полиморфизм у ребенка, перинатальное заражение ребенка ВГС Single nucleotide polymorphism in the child, HCV perinatal infection of the child					
Группа 3 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: ВГС Group 3 – Mother: HIV/HCV; child: HCV	3 чел. 18%	6 чел. 35%	8 чел. 47%	0,446	0,508
Группа 4 – Мать: ВИЧ/ВГС; Ребенок: здоров Group 4 – Mother: HIV/HCV; child: healthy	3 чел. 11%	9 чел. 33%	15 чел. 56%		

Примечание: F — критерий Фишера распределения данных по группам, p — вероятность различий в распределении данных по критерию Фишера в группах, * — статистическая значимость межгрупповых различий при $p < 0,05$.

Note: F — Fisher criterion, p — the probability of differences in data distribution according to Fisher criterion, * — statistical significance of intergroup differences at $p < 0,05$

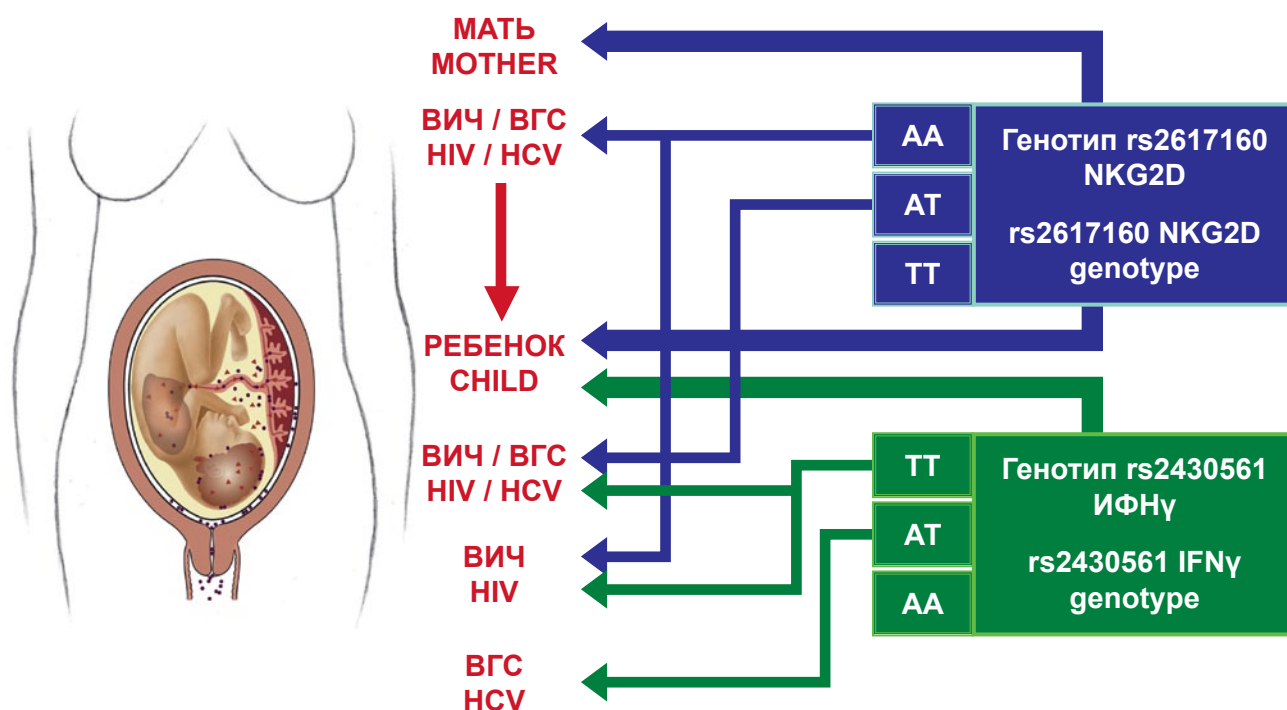


Рисунок 2. Взаимосвязь между полиморфизмами генов ИФН γ и NKG2D и перинатальным инфицированием ребенка ВИЧ и ВГС

Figure 2. The relationship between IFN γ and NKG2D genes polymorphisms and perinatal child infection with HIV and HCV

возможность предсказать риск инфицирования ребенка ВИЧ или ВИЧ/ВГС ещё до наступления беременности.

Суммарная схема взаимосвязи исследованных полиморфизмов с возможностью инфицирования ребенка ВИЧ и ВГС представлена на рисунке 2. Как иллюстрирует рисунок, исследованный полиморфизм гена ИФН γ имеет значение только при обнаружении у ребенка, то есть по существу прогностической значимостью без инвазивного способа забора проб для исследования не обладает. Полиморфизм гена NKG2D с этой точки зрения более перспективен, поскольку обладает информативностью при обнаружении как у матери, так и у ребенка, что требует в дальнейшем подтверждения на популяционном уровне.

Для расшифровки основных механизмов, определяющих прогностическую значимость указанных полиморфизмов для внутриутробного инфицирования плода, в крови матерей в составе групп исследования в каждом триместре анализировались вирусная нагрузка ВИЧ и ВГС, а также абсолютное содержание субпопуляций Т-хелперов (CD3+CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ, CD3+CD8+), высчитывался иммунорегуляторный индекс (соотношение CD3+CD4+/CD3+CD8+).

Результаты определения вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС в крови беременных женщин разных групп исследования в виде 95%-ных доверительных интервалов показателей представлены на рисунке 3.

Как показывают данные таблицы, вирусная нагрузка ВИЧ или ВГС у беременных женщин с коинфекцией

ВИЧ/ВГС в принципе может иметь прогностическое значение, которое проявлялось по-разному у каждого вируса и зависело от триместра беременности.

Вирусная нагрузка ВИЧ во втором триместре беременности выявляла статистически значимые различия этого показателя в группах, в которых ребенок был перинатально инфицирован ВИЧ, ВГС или обоими вирусами (группы 1–3), от группы 4, в которой вертикальной передачи вирусов от матери не происходило. Это позволяет предполагать, что, используя показатели вирусной нагрузки ВИЧ во втором триместре беременности у женщины, коинфицированной ВИЧ/ВГС, можно определить риск инфицирования будущего ребёнка, если вирусная нагрузка ВИЧ была выше 950 копий/мл. В первом и третьем триместре при этом же критериальном значении вирусной нагрузки (>950 копий/мл) прогностическое значение этого показателя распространяется только на группу 1, в которой рождались дети, коинфицированные ВИЧ/ВГС.

Показатели вирусной нагрузки ВГС у коинфицированной женщины проявляли информативность с точки зрения перинатального инфицирования ребенка ВГС при превышении 620000 копий/мл в первом триместре беременности, выше 975000 копий/мл — во втором триместре, а при значениях выше 120000 копий/мл в третьем триместре беременности у ребенка был возможен любой вариант инфицирования.

Характеристика иммунологических данных (субпопуляций Т-лимфоцитов) в крови беременных женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС, разделенных по группам

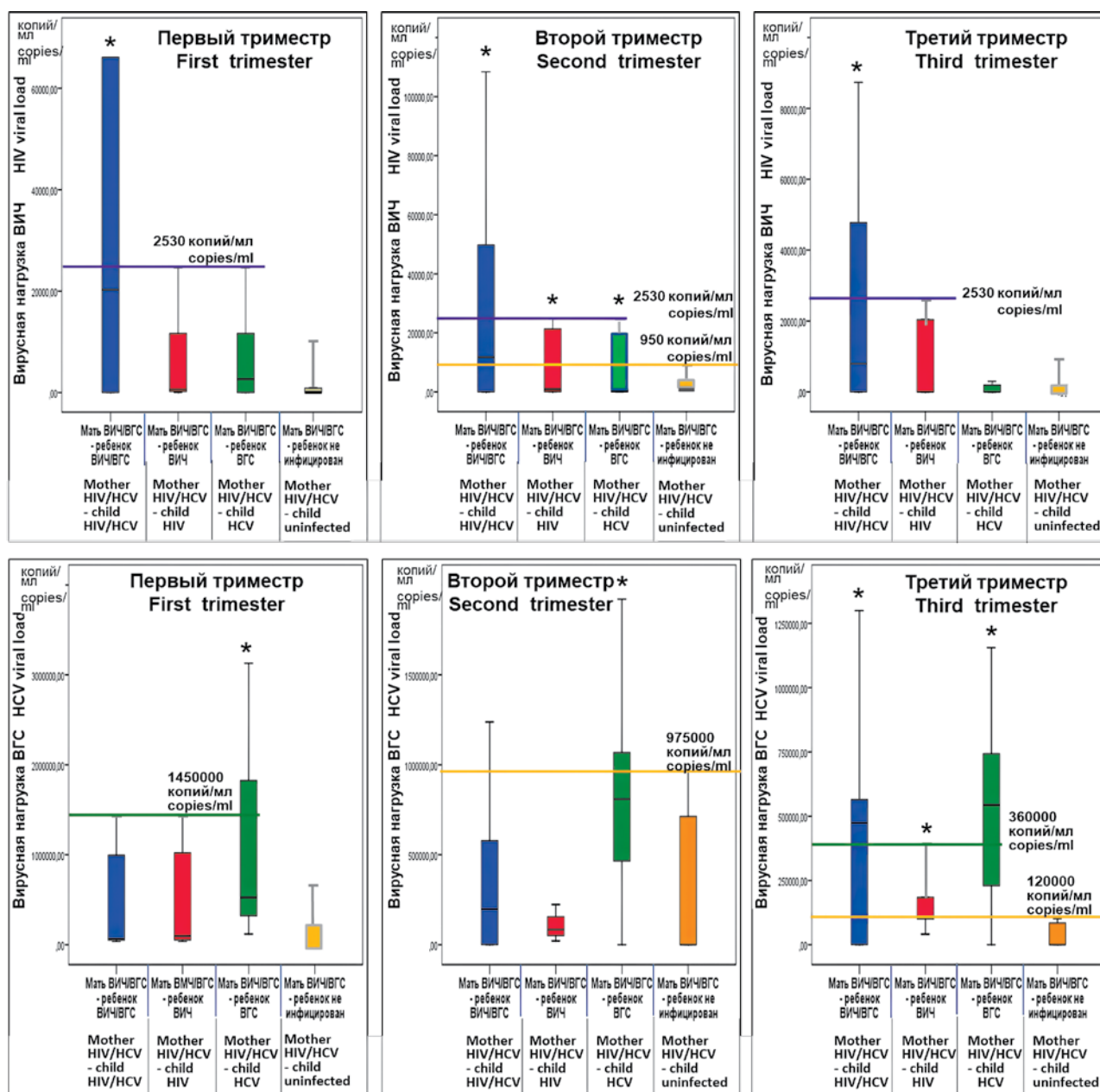


Рисунок 3. 95%-ные доверительные интервалы вирусной нагрузки ВИЧ (верхний ряд) и ВГС (нижний ряд) в разные trimestры беременности у женщин групп исследования (* — статистическая значимость отличия от группы контроля 4)
Figure 3. 95% confidence intervals of HIV (top row) and HCV (bottom row) viral loads in different pregnancy trimesters in women of the study groups (* — statistical significance of the difference from control group 4)

исследования, в виде 95%-ных доверительных интервалов показателей представлены на рисунке 4.

Основной особенностью значения иммунологических сдвигов у беременных женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, в отношении способности спровоцировать внутриутробное инфицирование плода, является отсутствие межгрупповых различий по каждому показателю в первом триместре беременности.

Во втором триместре были зарегистрированы статистически значимые сдвиги со стороны всех трёх показателей. Так, отмечено снижение абсолютного числа

CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов (Т-хелперов) ниже 290 клеток × 10⁹/л в группе 2, которое статистически значимо отличало эту группу с перинатальным инфицированием детей ВИЧ от группы 4 с отсутствием инфицирования. Указанное снижение отразилось и на статистически значимом падении величин иммунорегуляторных индексов ниже 0,27 в той же группе 2. В группе 3 (перинатальное инфицирование ребенка ВГС) во втором триместре беременности у женщин наблюдалось падение абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺) ниже 680 клеток × 10⁹/л.

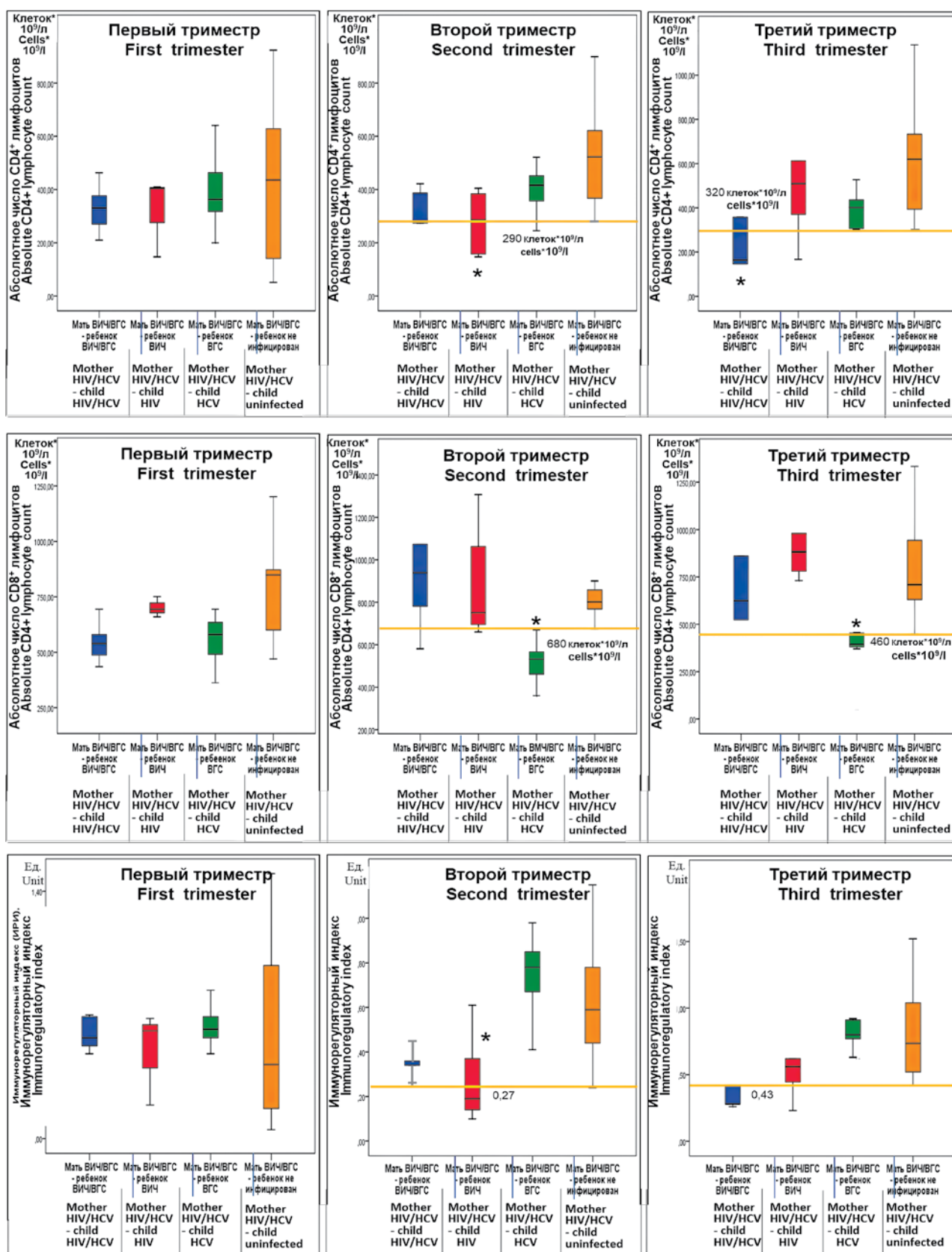


Рисунок 4. 95%-ные доверительные интервалы иммунологических показателей в разные триместры беременности у женщин групп исследования (* — статистическая значимость отличия от группы контроля 4)

Figure 4. 95% confidence intervals of immunological parameters in different pregnancy trimesters in women of the study groups (* — statistical significance of difference from control group 4)

В третьем триместре беременности иммунологические отклонения от контроля были несколько иными по изменениям в разных группах. $CD3^+CD4^+$ Т-лимфоциты при значениях ниже $320 \text{ клеток} \times 10^9/\text{л}$, как и иммунорегуляторный индекс ниже 0,43, соответствовали группе 1, в которой наблюдалось перинатальное инфицирование ребенка ВИЧ/ВГС. Падение абсолютного числа $CD3^+CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов ниже $480 \text{ клеток} \times 10^9/\text{л}$ регистрировалось в группе 3, в которой дети были инфицированы ВГС.

Таким образом, у матерей, коинфицированных ВИЧ/ВГС наблюдались различные изменения как вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС, так и иммунологических показателей, которые значительно различались между собой в группах исследования и по-разному проявлялись по триместрам беременности.

Суммируя полученные данные можно предположить, что в перинатальном инфицировании ребенка имеет значение не только состояние организма матери, о чём свидетельствуют сдвиги со стороны иммунологических показателей, по-разному влияющие на характер инфицирования в разных группах, но и состояние интерфейса «мать-плод» (плаценты), как и, возможно, состояние организма плода, способных противодействовать переходу вирусных возбудителей от матери к плоду в соответствии с уровнем вирусной нагрузки разных возбудителей.

В соответствии с высказанными предположениями были проведены параллели между однонуклеотидными полиморфизмами генов ИФН γ и NKG2D и установленными сдвигами со стороны вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС в первом случае и иммунологическими показателями — во втором (рис. 5).



Рисунок 5. Соответствие полиморфизмов генов ИФН γ у ребенка и NKG2D у матери вирусологическим и иммунологическим показателям беременных женщин
Figure 5. Correspondence of polymorphisms in IFN- γ gene in the child and NKG2D gene in the mother to the virological and immunological parameters of pregnant women

Как было показано выше, однонуклеотидный полиморфизм гена ИФН γ по аллельному варианту rs2430561, который рассматривался в контексте прогнозирования риска рождения инфицированного ребенка матерью, коинфицированной ВИЧ/ВГС, при определении у беременной женщины прогностического значения не имел. В то же время у ребенка наличие такого однонуклеотидного полиморфизма сочеталось с возможностью инфицирования. Как уже отмечено, прогностического значения этот факт не имел, поскольку определение этого признака во время беременности потребовало бы инвазивного вмешательства, что могло бы способствовать заражению плода. Однако, с точки зрения расшифровки механизма заражения ребенка от инфицированной матери, это представляет определённый интерес. Иммунологические показатели матери как фактор риска заражения в данном случае не рассматривались, поскольку клеточные элементы иммунных систем матери и плода функционируют отдельно и разграничены плацентарным барьером, хотя влияние иммунного фактора на вирусную нагрузку ВИЧ и ВГС, несомненно, сказывается, но опосредованно. С нашей точки зрения, исследование собственно вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС в крови матери, учитывая способность этих вирусов к вертикальной передаче, в данном случае было целесообразно.

Как следует из рисунка 4, коинфицирование ребенка ВИЧ/ВГС при наличии у него генотипов ТТ и АТ аллели rs2430561 гена ИФН γ становилось высоко вероятным, если у матери, коинфицированной ВИЧ/ВГС, вирусная нагрузка ВИЧ на протяжении всей беременности составляла не менее 2530 копий/мл, вирусная нагрузка ВГС в первом триместре превышала 1450000 копий/мл, а в третьем триместре была более 120000 копий/мл.

Риск инфицирования ребенка ВИЧ при наличии того же варианта однонуклеотидного полиморфизма ассоциировался с другими условиями: вирусная нагрузка ВИЧ у матери более 950 копий/мл во втором триместре беременности и вирусная нагрузка ВГС более 120000 копий/мл в третьем триместре. В этой ситуации интересным является факт, что для инфицирования ВИЧ требовалась не только определенная нагрузка этого вируса в крови матери во второй трети развития гестационного процесса, но и определенный уровень присутствия в крови коинфицирующего вируса гепатита С на более поздних этапах беременности.

Риск инфицирования ВГС при наличии у ребенка генотипов ТТ и АТ аллели rs2430561 гена ИФН γ в наших исследованиях был отмечен на фоне вирусной нагрузки ВИЧ выше 950 копий/мл во втором триместре, а также вирусной нагрузки ВГС выше 975000 копий/мл во втором триместре и выше 360000 копий/мл в третьем триместре.

Что касается прогностического значения однонуклеотидного полиморфизма аллельного варианта rs2617160 гена NKG2D, то в случае его подтверждения на уровне популяционных исследований эти данные заслуживают широкого внедрения в клиническую практику, поскольку регистрация у женщины репродуктивного возраста с коинфекцией ВИЧ/ВГС генотипов АА и АТ аллели rs2617160 гена NKG2D, позволяет отнести её в группу риска по возможности инфицирования ребенка либо ВИЧ, либо ВИЧ/ВГС. Иммунологическими признаками риска

в данном случае служат абсолютное число CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов, а также величина ИРИ в крови беременной женщины. Так, число CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов меньше 290 клеток*10⁹/л и ИРИ менее 0,27 во втором триместре беременности создают угрозу инфицирования ребенка ВИЧ, а число CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов меньше 320 клеток*10⁹/л и ИРИ менее 0,43 в третьем триместре — вероятность инфицирования ребенка ВИЧ/ВГС. Полученные данные оригинальны и перспективны с позиций определения указанной группы риска не только в ходе беременности, но и на этапе её планирования только по результатам определения однонуклеотидного полиморфизма аллельного варианта rs2617160 гена NKG2D.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о прогностическом значении однонуклеотидных полиморфизмов гена NKG2D, отражающего отчасти состояние процессов активации натуральных киллеров в организме беременных женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС. В результате удалось подтвердить рабочую гипотезу, что по состоянию этой важной популяции лимфоцитов врождённого иммунитета, играющих значительную роль в формировании плаценты как интерфейса в системе «мать-плод», можно косвенно судить о состоянии барьера для проникновения вирусных возбудителей в организм ребенка. Кроме этого, было показано значение для инфицирования ребенка вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС, а также степень падения числа CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов как клеток, преимущественно поражаемых ВИЧ, в крови беременной женщины.

Целый ряд из отмеченных феноменов нуждается в интерпретации, что сделать на основе имеющихся в литературе противоречивых данных не совсем просто. Особенно это касается фактов инфицирования ребенка ВИЧ или ВГС на фоне роста вирусной нагрузки не одного из этих вирусов, а одновременно обоих возбудителей.

В современной литературе имеются сведения о том, что ВИЧ в значительной степени увеличивает скорость вертикальной передачи ВГС. Доказательства влияния ВГС на прогрессирование ВИЧ-инфекции менее убедительны: есть ссылки на ряд исследований, показывающих, что коинфекция ВГС снижает эффективность комбинированной антиретровирусной терапии [25]. Поскольку в нашем случае беременные женщины получали антиретровирусную терапию, это может быть одним из объяснений установленному факту инфицирования ребенка ВИЧ при повышенной вирусной нагрузке ВГС.

Что касается необходимости повышения вирусной нагрузки ВИЧ, наряду с ВГС, при инфицировании ребенка последним патогеном, то есть сведения, противоречащие этому факту, о том, что риск вертикальной передачи ВГС был связан с высоким уровнем РНК ВГС у матери, но не с нагрузкой ВИЧ [26]. Наряду с этим есть данные, что частота передачи вируса гепатита С от женщин с коинфекцией ВИЧ/ВГС снижается при хорошем контроле вирусной нагрузки ВИЧ [27]. Все эти сведения были получены исследователями без учёта наличия полиморфизма гена ИФН γ у инфицированных детей, что лишний раз доказывает значение установленного нами факта и перспективность его дальнейшего изучения.

Данные по прогностическому значению полиморфизма гена NKG2D у беременных женщин, коинфицированных ВИЧ/ВГС, с перспективой инфицирования ребенка имеют большую определенность, особенно по части выявленного соответствия этого полиморфизма степени снижения содержания в крови CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов. В литературе есть сведения по значению падения числа этих клеток (ниже 350) для вертикальной передачи возбудителя [28, 29]. Дискуссионным является вопрос о том, почему при наличии у беременной женщины с коинфекцией ВИЧ/ВГС этого полиморфизма регистрируется инфицирование ребенка ВИЧ/ВГС или только ВИЧ, но не ВГС. В то же время при анализе иммунологических данных вне их связи с полиморфизмом гена NKG2D, было отмечено что инфицирование ребенка ВГС возможно при условии снижения в организме беременной женщины цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺). В доступной литературе мы не нашли сведений, объясняющих этот феномен. Можно предположить, что контроль ВГС могут осуществлять как ЦТЛ, осуществляющие противовирусный адаптивный иммунный ответ, так и натуральные киллеры как клетки врожденного иммунитета. Падение числа или функциональной активности одной из этих клеточных категорий нарушает их соотношение, что проявляется падением контроля над репродукцией ВГС.

Выводы

1. Определение однонуклеотидного полиморфизма гена ИФН γ по аллельному варианту rs2430561 у беременной женщины прогностического значения не имеет.
2. Однонуклеотидный полиморфизм гена ИФН γ по аллельному варианту rs2430561 при регистрации генотипов

ТТ и АТ у ребенка сочетается с вероятностью его инфицирования: (1) ВИЧ/ВГС, если вирусная нагрузка ВИЧ у матери на протяжении всей беременности составляет не менее 2530 копий/мл, вирусная нагрузка ВГС в первом триместре превышает 1450000 копий/мл, а в третьем триместре — более 120000 копий/мл; (2) ВИЧ, если вирусная нагрузка ВИЧ у матери более 950 копий/мл во втором триместре беременности, а вирусная нагрузка ВГС более 120000 копий/мл в третьем триместре; (3) ВГС, если вирусная нагрузка ВИЧ у матери выше 950 копий/мл во втором триместре, а вирусная нагрузка ВГС выше 975000 копий/мл во втором триместре и выше 360000 копий/мл в третьем триместре.

3. Регистрация у беременной женщины генотипов АА и АТ однонуклеотидного полиморфизма аллельного варианта rs2617160 гена NKG2D позволяет отнести её в группу риска по возможности инфицирования ребенка либо ВИЧ, либо ВИЧ/ВГС.

4. Регистрация у беременной женщины генотипов АА и АТ однонуклеотидного полиморфизма аллельного варианта rs2617160 гена NKG2D сопряжена с внутриутробным инфицированием ребенка: (1) ВИЧ, если абсолютное число CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов у матери меньше 290 клеток*10⁹/л, а иммунорегуляторный индекс — менее 0,27 во втором триместре беременности; (2) ВИЧ/ВГС, если абсолютное число CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов у матери меньше 320 клеток*10⁹/л, а иммунорегуляторный индекс — менее 0,43 в третьем триместре беременности.

5. Наличие полиморфизма генов ИФН γ и NKG2D влияет на механизмы развития иммунного ответа и уровень вирусной нагрузки при коинфекции ВИЧ и ВГС у беременной женщины, что определяет риск перинатального инфицирования ребенка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abiodun OE, Adebimpe O, Ndako JA, Oludoun O, Aladeitan B, Adeniyi M. Mathematical modeling of HIV-HCV co-infection model: Impact of parameters on reproduction number. *F1000Res*. 2022;11:1153. <https://doi.org/10.12688/f1000research.124555.2>
2. Ястребова Е.Б., Гутова Л.В. Дети, рожденные с ВИЧ: проблемы развития и возможности для здоровой жизни. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016;8(4):94. Yastrebova E.B., Gutova L.V. Children born with HIV: developmental problems and opportunities for a healthy life. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(4):94. (In Russ.)
3. Baroncelli S, Pirillo MF, Amici R, Tamburrini E, Genovese O, et al. HCV-HIV coinfecting pregnant women: data from a multicentre study in Italy. *Infection*. 2016;44(2):235-42. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0852-0>
4. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):797-808. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00485-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00485-5)
5. Cimpoca B, Panaitescu AM, Gica N, Veduta A, Ciobanu A. Risk of vertical transmission of chronic viral infections after invasive prenatal procedures. *Ginekol Pol*. 2022. Epub ahead of print. PMID: 35072256. <https://doi.org/10.5603/GPa2021.0196>
6. Dieye NL, Varol M, Zorich SC, Millen AE, Yu KOA, Gómez-Duarte OG. Retrospective analysis of vertical Hepatitis C exposure and infection in children in Western New York. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02871-8>
7. Обоскалова Т.А., Прохорова О.В., Воронцова А.В. *ВИЧ-инфекция и беременность: учебное пособие*. Екатеринбург: УГМУ; 2019. Oboskalova T.A., Prokhorova O.V., Vorontsova A.V. *HIV infection and pregnancy: a textbook*. Ekaterinburg: USMU; 2019. (in Russ.)
8. Ниаури Д.А., Колобов А.В., Цинзерлинг В.А., Гзгзян А.М., Джемлиханова Л.Х., и др. Плацента человека как эпидемический фактор риска вертикальной передачи ВИЧ в условиях коморбидности. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016;8(4):7-16. Niauri D.A., Kolobov A.V., Tsinerling V.A., Gzgzyan A.M., Dzhemlikhanova L.K., et al. The placenta as the epidemic factor of vertical HIV transmission risk in conditions of comorbidity. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(4):7-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2016-8-4-7-16>
9. Milligan C, Slyker JA, Overbaugh J. The Role of Immune Responses in HIV Mother-to-Child Transmission. *Adv Virus Res*. 2018;100:19-40. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2017.10.001>
10. Stuart JD, Salinas E, Grakoui A. Immune system control of hepatitis C virus infection. *Curr Opin Virol*. 2021;46:36-44. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.10.002>

11. Blackard JT, Sherman KE. Drugs of Abuse and Their Impact on Viral Pathogenesis. *Viruses*. 2021;13(12):2387. <https://doi.org/10.3390/v13122387>
12. Vacca P, Vitale C, Munari E, Cassatella MA, Mingari MC, Moretta L. Human Innate Lymphoid Cells: Their Functional and Cellular Interactions in Decidua. *Front Immunol*. 2018;9:1897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01897>
13. Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, Turco MY, Vento-Tormo M, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature*. 2018;563(7731):347-353. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0698-6>
14. Zhang L, Wang HR, Shao YZ, Yan M, Fu T, et al. [Effect of IFN- γ and IL-12 expressions on intrauterine transmission in HBsAg-positive parturients in late pregnancy]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2019;40(9):1077-1083. (In Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.011>
15. Gamliel M, Goldman-Wohl D, Isaacson B, Gur C, et al. Trained Memory of Human Uterine NK Cells Enhances Their Function in Subsequent Pregnancies. *Immunity*. 2018;48(5):951-962.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.030>
16. Хаматова А.А., Чеботарева Т.А., Балмасова И.П. Ткане-резидентные натуральные киллеры: особенности функционирования в матке и децидуальной оболочке. *Иммунология*. 2021;42(5):574-580. Khamatova A.A., Chebotareva T.A., Balmasova I.P. Tissue-resident natural killer cells: features of functioning in the uterus and decidual membrane. *Immunologiya*. 2021;42(5):574-80. (in Russian) <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-574-580>
17. Mariaselvam CM, Tamouza R, Krishnamoorthy R, Charon D, Misra DP, et al. Association of NKG2D gene variants with susceptibility and severity of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(3):369-375. <https://doi.org/10.1111/cei.12891>
18. Ma J, Guo X, Wu X, Li J, Zhu X, et al. Association of NKG2D genetic polymorphism with susceptibility to chronic hepatitis B in a Han Chinese population. *J Med Virol*. 2010;82(9):1501-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.21855>
19. Schena FP, Cerullo G, Torres DD, Scolari F, Foramitti M, et al. Role of interferon-gamma gene polymorphisms in susceptibility to IgA nephropathy: a family-based association study. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(4):488-96. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201591>
20. Pravica V, Perrey C, Stevens A, Lee JH, Hutchinson IV. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-gamma production. *Hum Immunol*. 2000;61(9):863-6. [https://doi.org/10.1016/s0198-8859\(00\)00167-1](https://doi.org/10.1016/s0198-8859(00)00167-1)
21. Sarangi S, Nahak SK, Padhi S, Pradhan B, Nayak N, et al. Interferon-gamma (IFN- γ) intronic variant (rs2430561) is a risk factor for systemic lupus erythematosus: Observation from a meta-analysis. *Lupus*. 2023;32(2):284-294. <https://doi.org/10.1177/09612033221146700>
22. Areeshi MY, Mandal RK, Dar SA, Jawed A, Wahid M, et al. IFN- γ +874 A>T (rs2430561) gene polymorphism and risk of pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2019;17(1):177-188. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.88481>
23. Dondeti MF, Abdelkhalek MS, El-Din Elezawy HM, Alsanie WF, Raafat BM, et al. Association between interferon-gamma (IFN- γ) gene polymorphisms (+874A/T and +2109A/G), and susceptibility to hepatitis B viral infection (HBV). *J Appl Biomed*. 2022;20(1):37-43. <https://doi.org/10.32725/jab.2022.001>
24. Borekci G, Cetinkaya A, Kandemir O, Bekalp Yilmaz I, Oreki-ci Temel G, Aras N. TNF- α , IL-12A, IL-12B ve IFN- γ Gen Polimorfizmleri ile Kronik Hepatit C Arasındaki İlişkinin Araştırılması [Investigation of the Relationship Between TNF- α , IL-12A, IL-12B and IFN- γ Gene Polymorphisms and Chronic Hepatitis C]. *Mikrobiyol Bul*. 2020;54(2):279-290. (In Turkish). <https://doi.org/10.5578/mb.69332>
25. Puoti M, Prestini K, Putzolu V, Zanini B, Baiguera C, et al. HIV/HCV co-infection: natural history. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2003;17(2):144-6. PMID: 14518713.
26. Ngo-Giang-Huong N, Jourdain G, Sirirungsri W, Decker L, Khamduang W, et al. Human immunodeficiency virus-hepatitis C virus co-infection in pregnant women and perinatal transmission to infants in Thailand. *Int J Infect Dis*. 2010;14(7):e602-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.09.002>
27. Checa Cabot CA, Stoszek SK, Quarleri J, Losso MH, Ivalo S, et al. Mother-to-Child Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) Among HIV/HCV-Coinfected Women. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013;2(2):126-35. <https://doi.org/10.1093/jpids/pis091>
28. Wu M, Yan Y, Zou S, Wu S, Feng L, et al. Adverse pregnancy outcomes among pregnant women living with HIV in Hubei province, China: prevalence and risk factors. *AIDS Care*. 2023;35(3):351-358. <https://doi.org/10.1080/09540121.2022.2039358>
29. Tariku MK. Determinants of mother to child HIV transmission (HIV MTCT); a case control study in governmental health centers of East Gojjam Zone, Northwest Ethiopia, 2019. *Reprod Health*. 2022;19(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01501-y>

Информация об авторах

Агунда Ахсарбековна Хаматова, врач-педиатр амбулаторно-поликлинического педиатрического отделения Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; khamatova_a@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0312-1380>

Ирина Петровна Балмасова, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований Научно-исследовательского медицинского стоматологического института Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; iri.balm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>

Чеботарева Татьяна Александровна, д.м.н. профессор, профессор кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; t_sheina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6607-3793>

Благодарность. Авторы выражают благодарность кандидату биологических наук Д.С. Тихомирову и доктору медицинских наук Т.А.Туполевой за помощь в исследовании однонуклеотидных полиморфизмов генов при подготовке материалов для статьи.

Вклад авторов

А.А. Хаматова — получение и анализ данных;
И.П. Балмасова — обзор публикаций по теме, написание текста рукописи;
Т.А. Чеботарева — разработка дизайна исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Agunda A. Khamatova, pediatrician of the outpatient pediatric department of the Moscow City Center for AIDS Prevention and Control of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia; khamatova_a@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0312-1380>

Irina P. Balmasova, Dr. Sci. (Med.), Professor, leading researcher of the Laboratory of Molecular Biological Research of the Research Medical Dental Institute, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; iri.balm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>

Tatyana A. Chebotareva, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of Pediatric Infectious Diseases Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; t_sheina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6607-3793>

Acknowledgements. The authors are grateful to Ivan I. Ivanov for help in the data's statistical processing during writing an article (optional section).

Authors contribution

A.A. Khamatova — obtaining and analysis of the data;
I.P. Balmasova — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
T.A. Chebotareva — research design development.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 15.09.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 01.10.2023

Принята к публикации / Accepted: 23.10.2023

Оригинальная статья

УДК 616–018.1–095:578.245–078

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-58-65>

Система интерферонов при типичных хронических и атипично протекающих хронических активных герпесвирусных инфекциях

Е.О. Халтурина¹, И.В. Нестерова², В.В. Малиновская³, М.С. Мянди́ев²

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Евгения Олеговна Халтурина, jane_k@inbox.ru.

Аннотация. Цель: изучение особенностей функционирования системы IFN, наличие аутоантител к IFNα у пациентов, страдающих атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями (АХА-ГВИ) в сравнении с пациентами, имеющими типичное течение хронических герпесвирусных инфекций (ХГВИ). **Материалы и методы:** под наблюдением находились 485 пациентов обоего пола, от 23 до 70 лет, страдающих хроническими герпесвирусными инфекциями (335 пациентов — с АХА-ГВИ, 150 — с ХГВИ). Группа сравнения — 250 условно здоровых лиц (ГС). В комплекс исследования были включены методы детекции герпесвирусов: серодиагностика, PCR-RT. Методом ИФА было проведено исследование системы IFN (спонтанная и индуцированная продукция, сывороточная концентрация). Исследование было одобрено комиссией по вопросам этики, все пациенты дали информированное согласие. **Результаты:** определена частота встречаемости различных моно- и микст-герпесвирусных инфекций у пациентов с АХА-ГВИ (моно — 26,6%; микст — 73,4%) и ХГВИ (моно — 23,1%; микст — 76,9%), при этом показано доминирование ВЭБ у пациентов обеих групп. Выявлен дефицит сывороточного IFNα в 100% случаев в обеих группах, а IFNγ — в 67% при АХА-ГВИ и 57% — при ХГВИ. В то же время выявлены значительные достоверные различия между группами АХА-ГВИ и ХГВИ по уровню снижения IFNα (10 и в 5 раз соответственно), а для IFNγ — в 2,0 и в 2,6 раз соответственно. Показано снижение индуцированной продукции IFNα при АХА-ГВИ в 89,1% и в 47,2% (при ХГВИ). Снижение индуцированной продукции IFNγ характерно для 50% пациентов обеих групп. При этом уровень индуцированной продукции IFNα у пациентов с АХА-ГВИ был в 9 раз ниже, чем в группе контроля, и в 4,75 раза ниже, чем в группе пациентов с ХГВИ. А уровень индуцированной продукции IFNγ был в 2 раза ниже по сравнению с ХГВИ и группой контроля. **Выводы:** при оценке состояния системы ИФН у пациентов с различными хроническими герпесвирусными инфекциями выявлены значительные различия. Так, наиболее выраженные проявления интерферонопатии, заключающиеся в значительном снижении сывороточных IFNα и IFNγ и дефектах индуцированной продукции IFNα и IFNγ, наблюдаются статистически достоверно чаще в группе пациентов с атипичным течением болезни, чем в группе пациентов с типичным течением ХГВИ. Наиболее выраженные нарушения в системе IFN и отсутствие восстановления уровней IFNα и IFNγ в межрецидивный период обуславливают атипичность течения и активную вирусную репликацию у пациентов с АХА-ГВИ.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, интерферонопатии, система интерферона.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Малиновская В.В., Мянди́ев М.С. Система интерферонов при типичных хронических и атипично протекающих хронических активных герпесвирусных инфекциях. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):58-65. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-58-65.

Interferon system in typical chronic and atypically occurring chronic active herpes virus infections

E.O. Khalturina¹, I.V. Nesterova², V.V. Malinovskaya³, M.S. Myandiev²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³National Research Centre for Epidemiology and Microbiology N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

Corresponding author: Evgeniya O. Khalturina, jane_k@inbox.ru.

Abstract. Objective: to study the characteristics of the functioning of the IFN system, the presence of autoantibodies to INF α in patients suffering from atypical chronic active herpesvirus infections (ACA-HVI) in comparison with patients with a typical course of chronic herpesvirus infections (CHVI). **Materials and methods:** under our supervision were 485 patients of both sexes aged 23 to 70 years, suffering from chronic herpes virus infections, of which 335 patients suffered from ACA-HVI and 150 people suffered from CHVI. The comparison group was 250 conditionally healthy individuals (CG). The complex of the study included methods for detecting herpesviruses: serodiagnostics, PCR-RT. The IFN system (spontaneous and induced production, serum concentration) was tested by ELISA. The study was approved by the ethics board and informed consent was obtained from all patients. **Results:** the incidence of various mono-mixed herpesvirus infections in patients with ACA-HVI (mono — 26,6% and mixed — 73,4%) and CHVI (mono — 23,1% and mixed — 76,9%) was determined, with EBV dominance in patients of both groups. Serum INF α deficiency was detected in 100% of cases in both groups, and INF α in 67% in ACA-HVI and 57% in CHVI. At the same time, significant differences were found between the ACA-HVI and CHVI groups in the level of INF α reduction: 10 and 5 times, respectively, and for INF γ — 2.0 and 2.6 times, respectively. The induced INF α production decreased by 89.1% in ACA-HVI and 47.2% in CHVI. A decrease in induced INF γ production is characteristic of 50% of patients in both groups. At the same time, the level of induced production of INF α in patients with ACA-HVI was 9 times lower than in the control group and 4.75 times lower than in the group of patients with CHVI. And the level of induced INF γ production was 2 times lower compared to CHVI and the control group. **Conclusions:** when assessing the state of the IFN system in patients with various chronic herpes virus infections, significant differences were revealed. Thus, the most pronounced manifestations of interferonopathy, consisting in a significant decrease in serum INF α and INF γ and defects in induced IFN production of both types, are observed statistically significantly more often in the group of patients with an atypical course of the disease than in the group of patients with a typical course of CHVI. The most pronounced disorders in the IFN system and the lack of recovery of INF α and INF γ levels in the interrelational period cause atypicality of the course and active viral replication in patients with ACA-HVI.

Keywords: herpesvirus infections, interferon system, interferonopathy.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Khalturina E.O., Nesterova I.V., Malinovskaya V.V., Myandiev M.S. Interferon system in typical chronic and atypically occurring chronic active herpes virus infections. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):58-65. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-58-65.

Введение

Известно, что дисбаланс системы интерферонов (IFN) является краеугольным камнем иммунопатогенеза атипичных хронических активных герпесвирусных инфекций (АХА-ГВИ). Зачастую он связан не только с врождёнными, генетически обусловленными дефектами, так называемыми врождёнными ошибками иммунитета, но с приобретёнными нарушениями регуляции системы IFN на разных уровнях: рецепторном, молекулярном, на уровне ядерного трансмиттера передачи сигнала^{1,2} [1–5]. Известно, что IFN I типа играют важную роль в развитии и модуляции противовирусного иммунного ответа, осуществляемого посредством индукции генов, стимулируемых IFN (ISG), через янус-киназу (JAK) и преобразователь сигналов и активатор транскрипции сигнальных путей (STAT) [6,7]. За исключением JAK-STAT-зависимого пути (канонический путь) IFN типа I также может активировать передачу сигналов через STAT-независимые пути (так называемая неканоническая активация — через MAPK-митоген-активируемые протеинкиназы и PI3K-фосфатидилинозитол-3-киназы) [7]. Существующие многочисленные клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы IFN, которые координируют посттрансляционную модификацию (PTM) сигнальных молекул и эпигенетическую модификацию программ экспрессии генов, являющихся двумя важными механизмами регуляции передачи сигналов IFN и имеющих решающее значение для развития IFN-опосредованно иммунного

ответа. Показано, что интервенция вирусов, в частности вирусов семейства *Herpesviridae*, нарушает функциональную активность системы IFN, что лежит в основе развития иммунопатогенеза как инфекционных заболеваний, так и аутовоспалительных синдромов и процессов, посредством aberrантной активации воспалительных реакций или неадекватного контроля над течением вирусной инфекции [8–10]. Таким образом, адекватность ответа системы IFN на вирусные стимулы определяет эффективность иммунного реагирования, способствуя элиминации вируса.

Именно поэтому изучение особенностей функционирования системы интерферонов и связанные с ними особенности диагностики этих нарушений имеют столь актуальное значение в современной медицине.

Цель исследования — изучение особенностей функционирования системы IFN, наличие аутоантител к INF α у пациентов, страдающих атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями (АХА-ГВИ) в сравнении с пациентами, имеющими типичное течение хронических герпесвирусных инфекций (ХГВИ).

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 485 пациентов обоего пола в возрасте от 23 до 70 лет, страдающих хроническими герпесвирусными инфекциями: 335 пациентов имели атипичное течение хронического вирусного процесса (АХА-ГВИ) и 150 человек страдали хроническими герпесвирусными инфекциями типичного течения (ХГВИ). Критериями атипичного течения ГВИ являлись рецидивирующее или упорное рецидивирующее течение ВПГ1, ВПГ2 с частотой рецидивов от 5 до 20 эпизодов в год и длительностью рецидива от 5 до 12 дней, рекуррентные ОРВИ от 5 до 24 раз в год и длительностью свыше 7 дней

¹ Исакова В.А., Исаков Д.В., Архипова Е.И. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.; 2015.

² Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чурилова Г.А., Халтурина Е.О., Малиновская В.В. Врождённые и приобретённые интерферопатии, ассоциированные с нетипично протекающими вирусными инфекциями и с COVID-19 (монография). Спб.: Издательство «Диалог»; 2022.

(5–10 дней) с длительностью периода клинического благополучия от 3 до 6 месяцев. Кроме того, рекуррентные ОРВИ зачастую осложнялись присоединением бактериальных инфекций дыхательных путей (острый бронхит, острая пневмония и пр.) и ЛОР-органов (острый синусит, острый гнойный аденоидит и пр.). Доминирующими клиническими проявлениями у пациентов этой группы был синдром хронической усталости (СХУ) и разнообразные когнитивные расстройства. При типично протекающих ХГВИ частота рецидивов ВПГ1 и ВПГ2 не превышает 2–4 раз в год, при этом индукторами обострений являются действие стрессоров, травмы, тяжёлые соматические заболевания в стадии обострения, оперативные вмешательства, резкая смена климата, температурного режима и часовых поясов и пр. Рецидивы ХГВИ носят неосложненный характер и их длительность не превышает 3–5 дней. Группу сравнения (ГС) составляли 250 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ.

Помимо традиционных методов исследования (сбор анамнеза, физикальное обследование, общеклинические исследования), с целью верификации диагноза герпесвирусных инфекций использовались методы серодиагностики (определение антител классов IgM и IgG к VCA ВЭБ, IgG EBNA, IgG ВЧГ6, IgM и IgG к ЦМВ, IgM и IgG к ВПГ1/2 типов) с помощью ИФА тест-систем НПО «Диагностические системы» (Россия), молекулярно-генетические методы исследования (детекция генома герпесвирусов

в биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки) методом PCR-Real time тест-системы «АмплиСенс» (Россия)). Для комплексной оценки функционального состояния системы интерферонов проводилось исследование спонтанной и индуцированной продукции IFNα и IFNγ (после их индукции *in vitro* эталонными индукторами — вирусом болезни Ньюкасла (ВБН) и фитогемагглютинином (ФГА) соответственно), концентрации сывороточных IFNα и IFNγ и определение уровня антител anti-IFNα Ig G проводилось методом ИФА с использованием тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск; ООО «Цитокин» Санкт-Петербург).

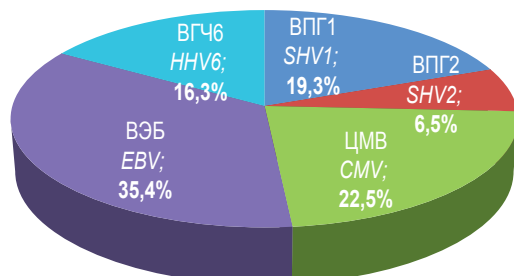
Исследование было одобрено комиссией по вопросам этики. Согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, у всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

Для статистической обработки полученных данных использованы компьютерные программы Microsoft Excel. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) Me [Q1;Q3], определялись критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Различия полагали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов, страдающих ХГВИ и АХА-ГВИ, была определена частота встречаемости различных моно- и

Атипичные хронические активные герпесвирусные инфекции
Atypical chronic active herpes virus infections



Хронические герпесвирусные инфекции
Chronic herpes virus infections

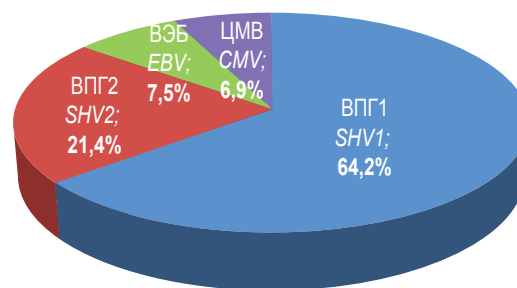
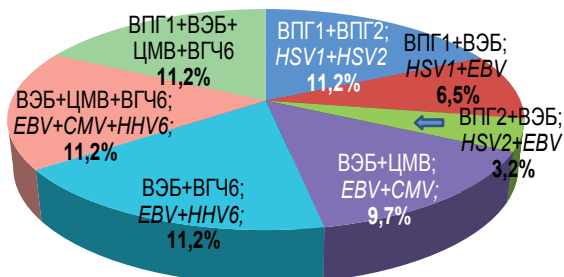


Рисунок 1. Этиологическая структура моно-герпесвирусных инфекций
Figure 1. Etiological structure of mono-herpesvirus infections

Атипичные хронические активные герпесвирусные микст-инфекции
Atypical chronic active mixed herpes virus infections



Хронические герпесвирусные микст-инфекции
Chronic mixed herpes virus infections

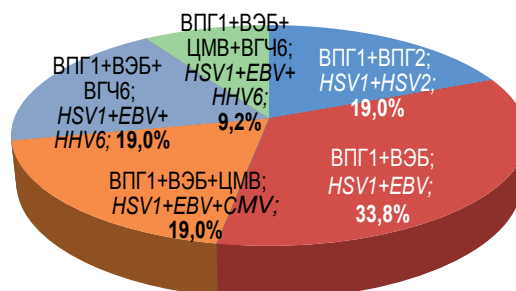


Рисунок 2. Этиологическая структура герпесвирусных микст-инфекций
Figure 2. Etiological structure of herpes virus mixed infections

микст-герпесвирусных инфекций, выявляемых методом PCR-RT. Результаты определения этиологической структуры которых представлены на рисунках 1 и 2.

Анализ полученных данных продемонстрировал, что в группе пациентов с АХА-ГВИ моноинфекциями страдает 26,6% пациентов, 35,4% которых составляют пациенты с ВЭБ-инфекцией, 22,5% — приходится на долю ЦМВ, 19,3% в этиологической структуре моноинфекций составляют ВПГ 1-го типа, 16,5% — ВГЧ6 и 6,5% — с ВПГ 2-го типа соответственно (рис. 1).

В то же время в группе пациентов с ХГВИ этиологическая структура ГВИ была совершенно иной, хотя общая доля моноинфекций в этой группе практически не отличалась от группы с АХА-ГВИ и составляла 23,1%. Доля ВПГ 1-го типа составляла 62,4%, ВПГ 2-го типа — 21,4%, ВЭБ и ЦМВ — 7,5% и 6,9% соответственно, при этом генома ВГЧ6 типа обнаружено не было.

При сравнении этиологической структуры микст-инфекций герпесвирусных инфекций в группе пациентов АХА-ГВИ и группе сравнения ХГВИ типичного течения также были установлены значительные различия.

Так, сочетание ВПГ1+ВПГ2 при ХГВИ регистрировалось в 1,7 раза чаще, а сочетание ВПГ1+ВЭБ — в 5,2 раза чаще, чем при АХА-ГВИ. Таким образом, группа пациентов с ХГВИ имела значительные достоверные отличия от группы пациентов с АХА-ГВИ по частоте встречаемости этих двух сочетаний герпесвирусов. Остальные варианты сочетания двух видов герпесвирусов, включающие в том числе ВПГ2, ЦМВ, ВГЧ6 с различной частотой встречаемости были обнаружены только в группе пациентов с АХА-ГВИ. В отношении одновременной регистрации трёх возбудителей показано, что сочетание ВЭБ+ЦМВ+ВГЧ6 было зарегистрировано только в группе пациентов с АХА-ГВИ (11,2%), а сочетание ВПГ1+ВЭБ+ЦМВ или ВГЧ6 — только

у пациентов в группе сравнения (по 19%). Наконец, сочетание всех четырёх определяемых герпесвирусов встречалось в обеих группах примерно с одинаковой частотой (11,2% и 9,2% соответственно).

Таким образом, в группе пациентов с АХА-ГВИ выявлены характерные особенности этиологической структуры, заключающиеся в более высокой частоте встречаемости ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6 с доминированием ВЭБ, а при микст-герпесвирусных инфекциях — большее разнообразие сочетаний герпесвирусов разных видов.

Изучение интерферонового статуса пациентов с АХА-ГВИ проводилось путём анализа содержания IFN α и γ в сыворотке крови пациентов в сравнении с группами пациентов ХГВИ и условно здоровых людей (табл. 1, рис. 3).

В группе пациентов с АХА-ГВИ показано значительное снижение концентраций в сыворотке крови как IFN α , так и IFN γ . Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе пациентов с ХГВИ, однако если по уровню снижения уровня IFN α различия между двумя группами были достоверными, хотя в обоих случаях снижение было очень выраженным — (примерно в 10 и в 5 раз соответственно), то для IFN γ степень снижения была значительно меньшей (в 2 и в 2,6 раза соответственно) и достоверных различий между группами выявлено не было.

Интересно отметить факт, что достоверных корреляций между уровнями интерферонов и наличием анти-интерфероновых антител в сыворотке крови пациентов обеих групп отмечено не было, то есть механизм с участием аутоантител не был обнаружен.

При определении диагностической значимости уровней IFN α и γ в сыворотках крови пациентов из групп исследования и здоровых людей (рис. 4 и 5) наглядно показана обособленность 95% доверительных интервалов уровней IFN у пациентов с АХА-ГВИ в диапазоне

Таблица / Table 1
Интерфероновый статус сыворотки крови пациентов с АХА-ГВИ в сравнении с пациентами с ХГВИ и группой контроля
Status of serum interferon's on patients with ACA-HVI versus patients with CHVI and control group

Интерфероны <i>Interferon's</i>	Медиана [минимум; максимум] <i>Median [minimum; maximum]</i>			P ₁ P ₂ P ₃
	АХА-ГВИ <i>ACA-HVI</i> (n=335)	ХГВИ <i>CHVI</i> (n = 150)	Контроль <i>Control</i> (n=250)	
IFN α , пг/мл <i>IFNα, pg/ml</i>	20,8 [9,0; 32,3]	29,9 [23,9; 42,6]	31,0 [28,2; 46,4]	<0,001* <0,001* 0,002*
IFN γ , пг/мл <i>IFNγ, pg/ml</i>	29,5 [10,3; 46,1]	53,6 [40,3; 122,3]	51,8 [40,7; 82,1]	<0,001* 0,006* 0,885

Примечание: n — число обследованных лиц в каждой группе; p₁ — вероятность различий в группах АХА-ГВИ и контроля; p₂ — вероятность различий в группах ХГВИ и контроля; p₃ — вероятность различий при АХА-ГВИ и ХГВИ; * — достоверность различий по критерию Манна-Уитни при p<0,05.

Note: n — the number of examined persons in each group; p₁ — probability of differences in the groups of ACA-HVI and control; p₂ — probability of differences in the CHVI and control groups; p₃ — probability of differences in ACA-HVI and CHVI; * — reliability of Mann-Whitney differences at p < 0,05.

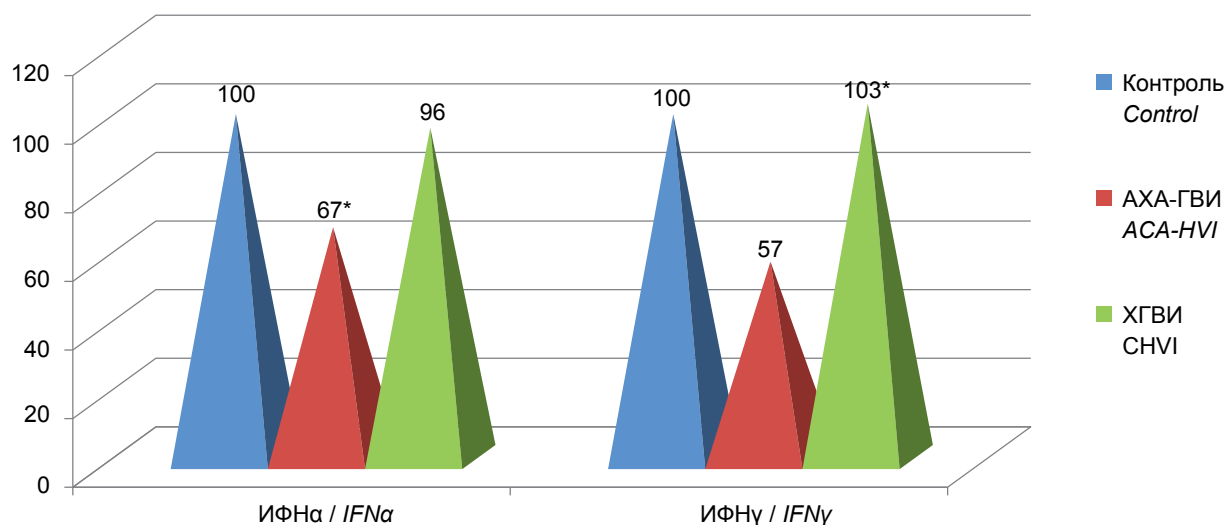


Рисунок 3. Проценты отклонения от контроля интерферонов сыворотки крови в группе с АХА-ГВИ по сравнению с пациентами с ХГВИ

Figure 3. Percent deviation from serum interferon control in the ACA-HVI group compared to patients with CHVI

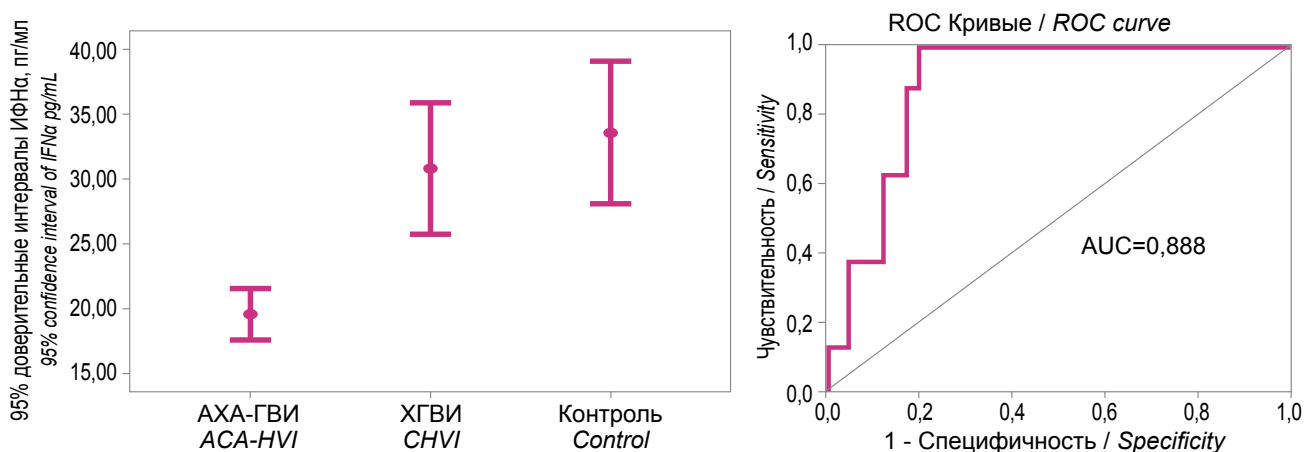


Рисунок 4. 95% доверительные интервалы уровня интерферона α в группах исследования и их диагностическое значение по данным ROC-анализа

Figure 4. 95% confidence intervals of interferon α level in study groups and their diagnostic significance ROC analysis

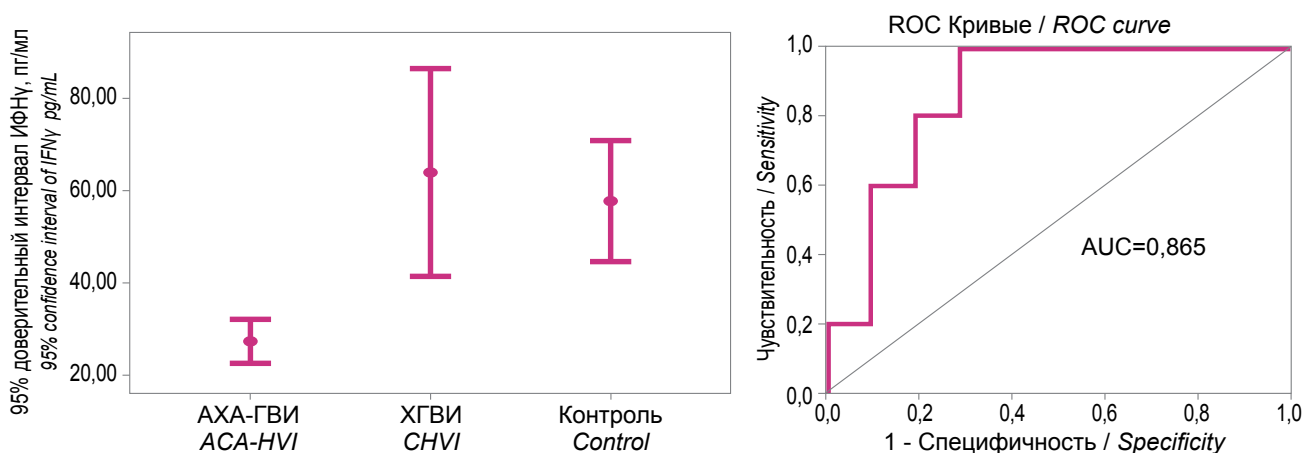
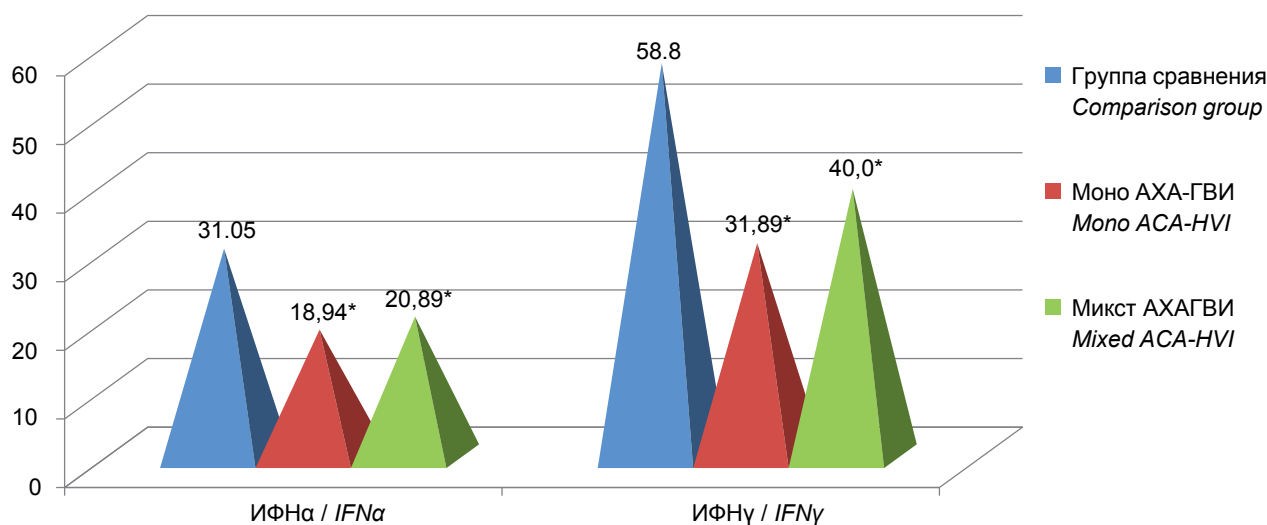


Рисунок 5. 95% доверительные интервалы уровня интерферона γ в группах исследования и их диагностическое значение по данным ROC-анализа

Figure 5. 95% confidence intervals of interferon γ level in study groups and their diagnostic significance ROC analysis



Примечание: * — статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Note: * — statistically significant differences compared to the comparison group ($p < 0.05$).

Рисунок 6. Уровни сывороточных интерферонов у пациентов, страдающих моно- и микст-АХА-ГВИ
Figure 6. The levels of serum interferon in patients with mono and mixed-ACA-HVI

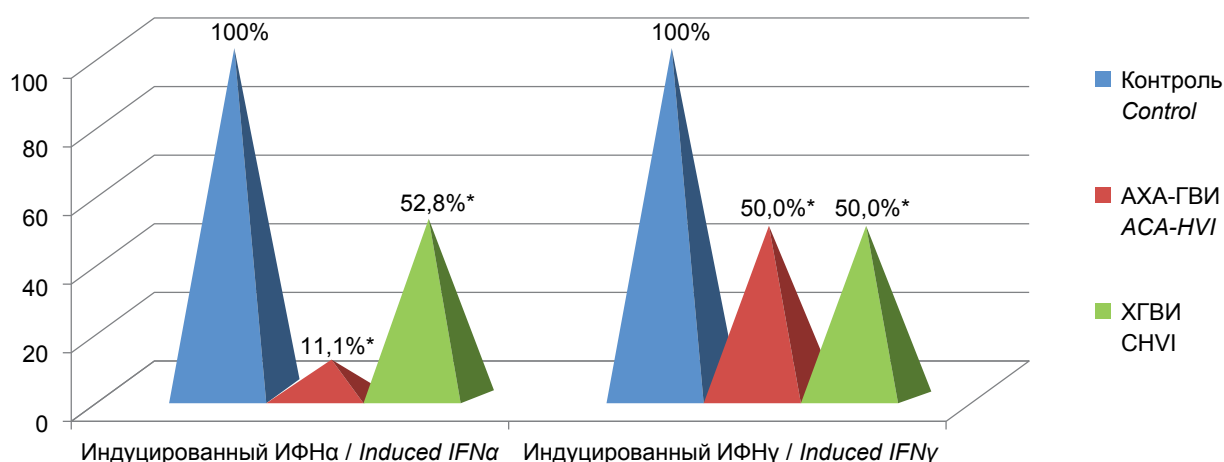
низких значений: для ИФН α — $< 23,5$ пг/мл, для ИФН γ — < 37 пг/мл. Диагностическая значимость этих отклонения для АХА-ГВИ в обоих случаях была очень высокой (AUC — соответственно 0,888 и 0,865).

Принимая во внимание выявленные особенности изменения концентраций интерферонов обоих типов в сыворотке крови пациентов с АХА-ГВИ нами была проведена сравнительная оценка содержания IFN обоих типов в сыворотке у пациентов, страдающих моно и микст — АХА-ГВИ. Установлено достоверное снижение уровня сывороточного интерферона α в 1,7 раза в обеих группах пациентов: моно — 18,94 (13,2; 28,1), микст — 20,89 (18,7; 21,9) пг/мл против 31,05 (29,2; 35,0) пг/мл в группе сравнения ($p < 0,05$). Уровень сывороточного IFN γ у пациентов с моно-ГВИ

составил 31,89 (20,83; 39,44) пг/мл и 40,0 (23,4; 40,0) пг/мл в группе пациентов с микст-ГВИ, что имеет статистически значимые различия с показателями группы сравнения ($p < 0,05$). Статистически значимых отличий по уровню сывороточного IFN γ между группами пациентов с моно- и микст-АХА-ГВИ выявлено не было (рис. 6).

Изучение особенностей индуцированной продукции IFN α и γ выявило снижение продукции индуцированного интерферона α у 100% пациентов с АХА-ГВИ, в то время как снижение индуцированной продукции интерферона γ было зафиксировано только у 48% пациентов этой группы.

Полученные результаты демонстрируют, что у пациентов с АХА-ГВИ и ХГВИ уровень индуцированной продукции IFN α и IFN γ достоверно отличается от показателей как



Примечание: * — статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Note: * — statistically significant differences with respect to the comparison group ($p < 0.05$).

Рисунок 7. Проценты отклонения от контроля уровней индуцированной продукции интерферонов α и γ в группе пациентов с АХА-ГВИ по сравнению с группой сравнения и группой контроля
Figure 7. Percentage deviations from control of levels of induced interferon's α and γ production in the group of patients with ACA-HVI compared to comparison group and control group

в группе контроля. При этом между двумя группами также выявлены выраженные статистически значимые различия. Показано, что уровень индуцированной продукции IFN α у пациентов с АХА-ГВИ был в 9 раз ниже, чем в группе контроля, и в 4,75 раза ниже, чем в группе пациентов с ХГВИ. А уровень индуцированной продукции IFN γ был в 2 раза ниже показателей группы контроля и ХГВИ (рис. 7).

Обсуждение

Таким образом, у пациентов с АХА-ГВИ выявлены различные дефекты функционирования системы интерферонов — интерферонопатии, такие как достоверное снижение индуцированной продукции интерферонов обоих типов, выраженное снижение сывороточного IFN α по отношению как к аналогичным показателям пациентов с ХГВИ, так и к группе условно здоровых лиц, что обуславливает неполноценность ответа иммунной системы на вирусный инфекционный процесс и снижение эффективности противовирусной иммунной защиты. Можно предположить, что выявленные нарушения в системе интерферонов могут быть обусловлены наследственными изменениями в генах интерферона, а также носить приобретенный характер. Убедительно доказано, что герпес-вирусы способны оказывать негативное, супрессорное влияние на систему интерферона, используя при этом различные стратегии подавления и антигенной мимикрии, что является одной из основ иммунопатогенеза атипичного хронического активного течения этой инфекции.

Так, наиболее выраженные проявления интерферонопатии, заключающееся в значительном снижении сывороточных IFN α и IFN γ и дефектах индуцированной продукции IFN обоих типов, наблюдаются статистически достоверно чаще в группе пациентов с атипичным течением болезни, чем в группе пациентов с типичным течением ХГВИ. Важно отметить, что в межрецидивном периоде в группе пациентов с ХГВИ происходит восстановление функционирования системы IFN и уровни IFN α и IFN γ достигают показателей условно здоровых лиц. В то же время у пациентов с АХА-ГВИ наблюдаются наиболее выраженные нарушения в системе IFN: уровень IFN α и IFN γ изначально более низок, чем у пациентов с типичным течением герпесвирусной инфекции, не достигая показателей условно здоровых лиц вне периода обострения, что связано с

более серьезным поражением системы IFN и обуславливает атипичность течения этой инфекции и активную вирусную репликацию у пациентов этой группы.

Выводы

Определена частота встречаемости различных моно- и микст-герпесвирусных инфекций у пациентов с АХА-ГВИ (моно — 26,6%, микст — 73,4%) и ХГВИ (моно — 23,1%, микст — 76,9%). Установлено доминирование ВЭБ в различных комбинациях микст-герпесвирусных инфекций у пациентов обеих групп.

У всех пациентов, страдающих хроническими герпес-вирусными инфекциями типичного и атипичного течения, выявлены различные дефекты функционирования системы интерферонов (интерферонопатии) различной степени выраженности: дефекты индуцированной продукции интерферонов обоих типов, выраженное снижение сывороточного IFN α .

Показано достоверно значимое выраженное снижение концентраций в сыворотке крови пациентов с АХА-ГВИ и ХГВИ как IFN α (в 100 % случаях в обеих группах), так и IFN γ (в 67% и 57%). В то же время выявлены значительные достоверные различия между группами АХА-ГВИ и ХГВИ по уровню снижения уровня IFN α , которое соответствовало снижению концентрации в 10 и в 5 раз соответственно. Для IFN γ степень снижения была значительно меньше — в 2 и в 2,6 раза соответственно. Достоверных различий между группами не выявлено не было.

Установлено, что у 89,1% пациентов с АХА-ГВИ имеется статистически значимое выраженное снижение индуцированной продукции IFN α в 9 раз по отношению к группе контроля и в 4,75 раза по сравнению с группой пациентов с ХГВИ. В то время как снижение индуцированной продукции IFN γ наблюдается у 50% пациентов как в группе пациентов с АХА-ГВИ, так и ХГВИ по сравнению с группой условно здоровых лиц, что обуславливает неполноценность ответа иммунной системы на вирусный инфекционный процесс и снижение эффективности противовирусной иммунной защиты.

Показано, что у пациентов с АХА-ГВИ и ХГВИ аутоантитела Ig G к IFN α в сыворотке крови не обнаружены, что исключает аутоиммунный генез дефицита сывороточного IFN α .

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Нагорный А.Е. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности. Клиническая лекция. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2015;(3-4):119–125.
Dyudyun A.D., Polyon N.M., Nagorny O.Ye. Herpesviral infection. The clinical and immunological features. A clinical lecture. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*. 2015;(3-4):119–125. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 26697236
2. Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.В. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Инфекция и иммунитет*. 2014;1(2):121–130.
Goreiko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.V. The modern conceptions about immunopathogenesis of infection caused by the Epstein–Barr virus. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2014;1(2):121–130.
<https://doi.org/10.15789/2220-7619-2011-2-121-130>
3. Новикова И.А., Романива О.А. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции. *Медицинская иммунология*. 2013;15(6):571–576.
Novikova I.A., Romaniva O.A. Features of cytokine production in patients with recurrent herpetic infection. *Medical Immunology (Russia)*. 2013;15(6):571–576. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-6-571-576>
4. Blaszczak K, Nowicka H, Kostyrko K, Antonczyk A, Wesoly J, Bluyssen HA. The unique role of STAT2 in constitutive and IFN-induced transcription and antiviral responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016;29:71–81.
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.02.010>

5. Samarajiwa SA, Forster S, Auchettl K, Hertzog PJ. INTERFEROME: the database of interferon regulated genes. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(Database issue):D852-7. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn732>
6. Chen K, Liu J, Cao X. Regulation of type I interferon signaling in immunity and inflammation: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2017;83:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.03.008>
7. Fallet B, Narr K, Ertuna YI, Remy M, Sommerstein R, et al. Interferon-driven deletion of antiviral B cells at the onset of chronic infection. *Sci Immunol.* 2016;1(4):eaah6817. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aah6817>
8. Li W, Lv S, Liu G, Lu N, Jiang Y, et al. Epstein-Barr virus DNA seropositivity links distinct tumoral heterogeneity and immune landscape in nasopharyngeal carcinoma. *Front Immunol.* 2023;14:1124066. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1124066>
9. Crow MK, Ronnblom L. Type I interferons in host defence and inflammatory diseases. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000336. <https://doi.org/10.1136/lupus-2019-000336>
10. Xia C, Anderson P, Hahn B. Viral dedication to vigorous destruction of interferon receptors. *Virology.* 2018;522:19-26. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.06.017>

Информация об авторах

Евгения Олеговна Халтурина, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. ак. А.А. Воробьева, Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия; jane_k@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8948-8983>

Ирина Вадимовна Нестерова, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия; nesterova1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5339-4504>

Валентина Васильевна Малиновская, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Hjccbz;info@viferon.su

Морис Садикович Мянди́ев, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4455-1050>

Вклад авторов

И.В. Нестерова — разработка дизайна исследования;
И.В. Нестерова, Е.О. Халтурина, В.В. Малиновская, М.С. Мянди́ев — получение и анализ данных;
Е.О. Халтурина, И.В. Нестерова — написание текста рукописи

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Evgeniya O. Khalturina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professo Associated Professor of Microbiology, Virology and Immunology Department named after A.A.Vorobiev, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; jane_k@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8948-8983>

Irina V. Nesterova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology The Peoples' Friendship University of Patrice Lumumba. Moscow, Russia; nesterova1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5339-4504>

Valentina V. Malinovskaya, Cand. Sci. (Bio.), Professor, Head of the Laboratory of Ontogenesis and Correction of the Interferon System, National Research Centre for Epidemiology and Microbiology N.F. Gamaleya, Moscow, Russia; info@viferon.su

Maurice S. Myandiev, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Propaedeutics of Dental Diseases, The Peoples' Friendship University of Patrice Lumumba. Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4455-1050>

Authors' contribution

I.V. Nesterova — research design development;
I.V. Nesterova, E.O. Khalturina, V.V. Malinovskaya, M.S. Myandiev — obtaining and analysis of the data;
E.O. Khalturina, I.V. Nesterova — writing the text of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 14.09.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 24.09.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 25.10.2023

Оригинальная статья

УДК 616.98:579.841.95-036.2-084(477.61/62)

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-66-76>

Иммунологическая и эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики туляремии в регионе Донбасса

О.А. Трунова¹, Л.В. Скрипка², А. Э. Багрий¹, Е.В. Прохоров¹, Н.А. Резниченко³

¹Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия

²Центр гигиены и эпидемиологии ДНР, Донецк, Донецкая Народная Республика, Россия

³Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ольга Арнольдовна Трунова, olgatrunov@yandex.ru

Аннотация. Цель: оценить эпидемиологическую и иммунологическую эффективность вакцинопрофилактики туляремии в регионе Донбасса с 1991 г. по настоящее время. **Материалы и методы:** анализировались данные о заболеваемости туляремией, охвате иммунизацией населения, результаты внутрикожных проб с тулярином, реакции агглютинации и реакции непрямой гемагглютинации с тулярийным антигеном. **Результаты:** начиная с 2012 г. иммунизация против туляремии на территории республики не проводилась. С 2015 г. следствием такого подхода явилось возникновение очагов с множественными случаями заболевания туляремией людей. Случаи регистрировались на территории природных очагов Новоазовского и Ясиноватского районов. С 2017 г. иммунизация населения на энзоотических территориях была возобновлена, планирование и отбор контингентов, подлежащих вакцинации, осуществлялся дифференцированно. В 2019 г. вновь было зарегистрировано пять случаев заболевания людей туляремией, в результате чего по эпидемическим показаниям организованы и осуществлены мероприятия по специфической профилактике туляремии среди лиц, находящихся в условиях риска заражения, привиты 400 человек. В 2020–2022 гг. вакцинация не проводилась. За пять месяцев 2023 года против туляремии вакцинировано 520 человек, ревакцинировано 80 человек. **Выводы:** применение тулярийной вакцины в Донецком регионе в течение 70 лет приводило к сдерживанию туляремии, демонстрируя эпидемиологическую и иммунологическую эффективность специфической иммунопрофилактики. Вооруженный конфликт и прекращение вакцинации привели к повышению активности эпидемического процесса в природных очагах среди животных и значительному росту заболеваемости туляремией людей.

Ключевые слова: туляремия, природный очаг, Донецкая Народная Республика, специфическая профилактика.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Трунова О.А., Скрипка Л.В., Багрий А.Э., Прохоров Е.В., Резниченко Н.А. Иммунологическая и эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики туляремии в регионе Донбасса. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):66-76. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-66-76

Immunological and epidemiological effectiveness of tularemia vaccination in the Donbass region

O.A. Trunova¹, L.V. Skrypka², A.E. Bagriy¹, N.A. Reznichenko³

¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia

²Center for Hygiene and Epidemiology of the DPR, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russia

³Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Corresponding authors: Olga A. Trunova, olgatrunov@yandex.ru

Abstract. Objective: to evaluate the epidemiological and immunological efficacy of tularemia vaccination in the Donbass region from 1991 to the present. **Materials and methods:** data on the incidence of tularemia, immunization coverage of the population, results of intradermal tests with tularin, agglutination reaction and indirect hemagglutination reaction with tularemia antigen were analyzed. **Results:** since 2012, immunization against tularemia has not been carried out on the territory of the republic. Since 2015, this approach has resulted in the emergence of foci with multiple cases of human tularemia. Cases were registered on the territory of natural foci of Novoazovsky and Yasinovatsky districts. Since 2017, immunization of the population in enzootic territories has been resumed, planning and selection of contingents to be vaccinated was carried out in a differentiated manner. According to epidemic indications, 400 people were vaccinated from among those at risk of contracting tularemia. In 2020–2022 vaccination was not carried out. In the five months of 2023, 520 people were vaccinated against tularemia, 80 people were revaccinated. **Conclusions:** the use of tularemia vaccine in the Donetsk region for 70 years led to the containment of tularemia,

demonstrating the epidemiological and immunological effectiveness of specific immunoprophylaxis. The armed conflict and the cessation of vaccination led to an increase in the activity of the epidemic process in natural foci among animals and a significant increase in the incidence of tularemia in humans.

Keywords: tularemia, natural focus, Donetsk People's Republic, specific prevention.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Trunova O.A., Skrypka L.V., Bagriy A.E., Reznichenko N.A. Immunological and epidemiological effectiveness of tularemia vaccination in the Donbass region. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):66-76. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-66-76

Введение

Туляремия является зоонозным природно-очаговым инфекционным заболеванием, которое вызывает географически ограниченные и сезонные вспышки в Северном полушарии [1–4]. Она регистрируется во многих странах мира, преимущественно северного полушария (в Европе, Азии и Северной Америке). Туляремия широко распространена на большей части Европы, однако эпидемиологический надзор в странах Евросоюза носит наблюдательный характер, специфическая иммунопрофилактика среди групп риска не проводится. Как результат, в «Едином отчете о зоонозных инфекциях за 2021 г.» Европейского центра профилактики и контроля заболеваний Европейского Союза (ЕС) [2] сообщается, что за последние 5 лет (2017–2021 гг.) отмечена значимая тенденция к увеличению числа зарегистрированных случаев туляремии. В 2021 г. в ЕС зарегистрировано 876 подтвержденных случаев туляремии у человека, что соответствует показателю 0,20 на 100000 населения. Это на 33,3% больше, чем в 2020 г. (0,15 на 100000 населения), и меньше по сравнению с показателем в 2019 г. (0,25 на 100000 населения). Более 70% случаев были зарегистрированы в Финляндии, Франции, Германии и Швеции. В частности, во Франции в 2018 г. отмечено увеличение числа заболевших туляремией (134), а в Бретани зарегистрировано больше лёгочных форм болезни, чем в других регионах, но причины появления таких форм неизвестны. В Швеции впервые с 1931 г. зафиксированы две крупных вспышки — в 2015 и 2019 гг. (722 и 817 случаев) соответственно. В 2016 г. зарегистрирована вспышка в Финляндии (699 случаев).

Механизмы передачи разнообразны: кроме трансмиссивной передачи через комаров, слепней, мух-жигалок и клещей [3, 5, 6], люди также могут заразиться туляремией при прямом контакте с больными животными, употреблении в пищу мяса инфицированных животных, при контакте с зараженной водой, при вдыхании аэрозолей, содержащих бактерии. *Francisella tularensis* также способна длительно выживать в водной среде, образуя биопленки, взаимодействуя со свободноживущими амёбами и переходя в «жизнеспособное, но некультивируемое» состояние, однако эти механизмы недостаточно изучены [3, 7]. *F. tularensis* — факультативная внутриклеточная бактерия, которая реплицируется в цитозоле макрофагов и в конечном итоге запускает цитозольный иммунный ответ. Сенсоры воспаления неспособны обнаруживать штаммы *F. tularensis* подвида *tularensis*, что делает их высокопатогенными стелс-микробами, избегающими распознавания врождёнными сенсорами и сопротивляющимися бактериолизу в цитозоле хозяина [8]. Т-клеточный иммунитет обеспечивает резистентность к повторному заражению после перенесённого заболевания [9].

Низкая заражающая доза, аэрозольный путь заражения *F. tularensis* и способность вызывать смертельное заболевание делают её потенциальным агентом биотерроризма [3, 10, 11]. В странах бывшего Советского Союза с 1942 г. и по настоящее время в качестве живой туляремийной вакцины (ЖТВ), лицензированной для применения человеку, используется аттенуированный вакцинный штамм *F. tularensis* 15 линии НИИЭГ. Документально подтверждено, что ряд программ массовой вакцинации в бывшем СССР (1947–1960 гг.), когда почти 60 миллионов человек, проживающих в эндемичных по туляремии регионах, были иммунизированы ЖТВ, привели к предотвращению высокой смертности и заболеваемости. В 1956 г. культура вакцинного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ была перевезена в США, в результате чего был создан родительский субштамм живого вакцинного штамма (LVS) [12].

Штамм 15 НИИЭГ имеет биохимические и серологические характеристики, типичные для *F. tularensis subsp. holarctica* (тип В). Основным преимуществом ЖТВ является его способность формировать быстрый и специфический, длительный гуморальный и клеточный иммунитет к туляремии с умеренной реактогенностью для вакцинированных. При ревакцинации выявлено определенное повышение титров специфических антител (примерно в 4 раза) в сыворотке крови 20–30 % вакцинированных с помощью ИФА и рутинной реакции гемагглютинации на 28-й день, а также способность лимфоцитов периферической крови реагировать на компоненты вакцинного штамма 15 НИИЭГ в качестве антигенов отзыва [13]. Все вакцинированные (100 %) показали *in vitro* как существенное семикратное увеличение маркеров ранней активации Т-клеток, CD4+CD69, по данным проточной цитометрии, так и не менее пятикратной активации цитотоксических лимфоцитов в реакции лейкоцитоза с тулярином [13]. Таким образом, ЖТВ-индуцированный Т-клеточный ответ был более энергичным, чем гуморальный ответ на ранней стадии иммунитета [12].

Хотя живые аттенуированные вакцины демонстрируют многообещающие защитные эффекты, современные тенденции в разработке профилактических средств по соображениям безопасности отдают предпочтение субъединичным вакцинам, а не живым аттенуированным штаммам. Поскольку *Francisella* является внутриклеточным патогеном, субъединичная вакцина *Francisella* должна вызывать клеточный ответ. Однако идентификация эпитопов, специфичных для Т-клеток, является сложной задачей. Одним из наиболее многообещающих подходов является иммуноинформационный анализ всего генома, который обнаруживает иммуногенные пептиды *Francisella*, которые связываются с главным

комплексом гистосовместимости класса I (Major Complex Histocompatibility I (МНСI)) [14, 15].

Туляремия является актуальной инфекцией для Донецкой Народной Республики (ДНР). Согласно физико-географическому районированию, вся Донецкая административная область территориально расположена в степной ландшафтной зоне, в северо-степной её подзоне так называемых разнотравно-типчаково-ковыльных степей. Степные ландшафты сформировались из-за жаркого климата с отрицательным балансом влаги. Степная зона делится на три подзоны: северостепную, среднестепную, сухостепную. Северостепная подзона охватывает разнообразные травно-ковыльные и луговые степи на почти полностью распаханых обыкновенных черноземах. Целинные степи сохранились лишь в филиалах степного заповедника (Каменные могилы и Хомутовская степь). Среднестепная подзона объединяет низменные и возвышенные ландшафты с черноземами, сформировавшиеся под типчаково-ковыльными степями. В ней преобладают сухостепные ландшафты с темно-каштановыми и каштановыми почвами, сформировавшимися под полынно-злаковыми степями.

Практически в одних и тех же с ДНР климатогеографических условиях находятся природные очаги туляремии в некоторых субъектах Российской Федерации: Ставропольском и Краснодарском краях, Республиках Карачаево-Черкессии и Адыгеи, Ростовской области. Другие республики северного Кавказа (Дагестанская, Чеченская, Ингушская, Кабардино-Балкарская, Северная Осетия) содействуют с вышеназванными административными образованиями, а природные очаги туляремии смешанного типа, в силу схожести ландшафтов, рассматриваются как продолжение на территориях этих республик.

Цель исследования — оценить эпидемиологическую и иммунологическую эффективность вакцинопрофилактики туляремии в регионе Донбасса с 1991 г. по настоящее время.

Материалы и методы

Многолетняя динамика заболеваемости туляремией, состояние привитости населения против туляремии и эпидемиологическая эффективность иммунизации анализировалось по данным статистических отчетов Донецкой областной СЭС за 1991–2014 гг. За период 2015–2022 гг. изучены «Отчёт об отдельных инфекционных заболеваниях» (ф. 2-годовая) и «Отчёт о профилактических прививках, проведённых по эпидпоказаниям» (ф. 71-годовая) РЦСЭН ГСЭС МЗ ДНР.

Иммунологическая эффективность вакцинации оценена по данным отраслевых отчетов Донецкой областной СЭС о результатах внутрикожных проб с тулярином, проведённых после иммунизации туляремийной вакциной с 2000 по 2006 гг.

Результаты исследования в реакции агглютинации (РА) и реакции непрямого гемагглютинации (РНГА) населения, проживающего на энзоотичных по туляремии территориях, позволили изучить напряженность противотуляремийного иммунитета в группах риска.

Для диагностики туляремии применялись следующие препараты:

- набор реагентов для выявления и идентификации ДНК возбудителя туляремии методом ПЦР в

реальном времени (производитель — ФБУН ГНЦ ПМБ Оболенск (Россия));

- иммуноглобулины диагностические флуоресцирующие туляремийные (производитель — Филиал МЕДГАМАЛ ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ);
- диагностикум эритроцитарный туляремийный антигенный сухой для РНГА («Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека);
- диагностикум туляремийный жидкий для объёмной и кровянокапельной реакции агглютинации («НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России);
- сыворотка туляремийная диагностическая сухая для РА («Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека).
- Статистическую обработку результатов исследования провели с использованием прикладных программ «Microsoft XP, Excel» с вычислением экстенсивных показателей. При оценке различий использовали критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты

Природные очаги в Донбассе проявляли свою эпизоотическую активность практически ежегодно. По результатам ретроспективного анализа эпизоотических и эпидемических проявлений туляремии за период с 1946 г. по 2019 г., авторами были выделены 3 типа территорий по степени эпидемической опасности заражения туляремией.

К I типу очаговых территорий с высоким эпидемическим риском заражения туляремией отнесены такие, где существует реальная возможность заражения человека с частотой 1 раз в 6,5–10 лет на территориях, выявленных до 2015 г. и с частотой 1 раз в 4–5 лет — с 2015 г. К таким относятся природные очаги, расположенные в Александровском, Артемовском, Великоновоселковском, Краснолиманском, Марьинском районах, и в районах, вошедших в состав ДНР (г. Мариуполь, Новоазовский, Тельмановский, Амвросиевский, Волноваский, Володарский и Первомайский районы). На этих территориях с 1946 г. было зарегистрировано 204 случая туляремии (91%).

Ко II типу относятся территории со средним эпидемическим риском заражения туляремией. К таким территориям можно отнести природные очаги в городах Краматорске, Макеевке, Константиновском, Славянском, Старобешевском, Шахтерском, Ясиноватском районах. Инфицирование людей тут возможно во время эпизоотических осложнений, которые возникают со средней частотой 1 раз в 11–20 лет. На этих территориях за период наблюдения зарегистрировано 8% всей заболеваемости туляремией в Донецком регионе.

Территории, на которых за последние 73 года природные очаги туляремии проявляли эпизоотическую активность однократно или вообще не проявляли, были отнесены к энзоотичным территориям III типа с низким эпидемическим риском заражения туляремией. К таким территориям отнесены города Донецк, Артемовск, Дебальцево, Дзержинск, Дружковка, Енакиево, Константиновка, Красноармейск, Селидово, Славянск, Снежное,

Харцызск, Шахтерск, Добропольский район. Реальная возможность заражения людей туляремией на таких территориях проблематична или вообще отсутствует.

Мероприятия по контролю за активностью очагов включают мониторинг за заболеваемостью туляремией, иммунологической структурой населения, проживающего на энзоотических территориях, внешней среды (отлов мышевидных грызунов, сбор погадок, отбор проб воды и т.д.). На территориях, граничащих с территориями I типа и имеющих сходные ландшафтные и экологические условия, проводится поиск новых природных очагов при помощи серологических исследований погадок, а в случае получения позитивных результатов — при помощи бактериологического исследования носителей и переносчиков, проб воды и т.д.

На территориях II типа проводится ежегодный учёт численности основных носителей и переносчиков и лабораторное исследование погадок. Бактериологическое исследование носителей и переносчиков проводится в случае получения положительных результатов серологических исследований. В годы эпизоотического проявления очагов, по эпидпоказаниям, объём работ дополняется полным перечнем эпизоотологических и лабораторных исследований.

На территориях III типа эпизоотологический мониторинг включает ежегодный учёт численности основных носителей и переносчиков, а в годы их максимальной численности — и лабораторное исследование погадок.

Обязательная регистрация туляремии в Украине, в состав которой входила Донецкая область, была введена в 1941 г., но систематический учёт заболеваемости

был налажен только в 1944 г. С этого времени по май 2023 г. в Донецкой области (по 2014 г.) и ДНР (2015 г. – май 2023 гг.) было зарегистрировано 283 случая туляремии у людей. На протяжении этого периода в динамике заболеваемости туляремией можно выделить как периоды значительного подъёма заболеваемости с регистрацией всплесков на отдельных территориях, так и длительные периоды относительного благополучия с отсутствием заболеваний у людей.

Эпидемический уровень заболеваемости регистрировался в 1946 г. и 1949 г., когда было выявлено наибольшее количество заболевших (106 и 90 случаев соответственно). Случаи туляремии среди людей в 1946 г. и 1949 г. были связаны с поздним обмолотом скирд зерновых культур и с массовой эпизоотией мышевидных грызунов.

Начатая в 1947 г. плановая вакцинация сельского населения энзоотических территорий живой туляремийной вакциной привела к формированию высокой иммунной прослойки населения и случаи заболевания людей туляремией не регистрировались на протяжении 38 лет. С 1993 г. объёмы иммунизации были резко снижены в связи социально-экономическим кризисом после распада СССР. Это привело к осложнению эпидемической ситуации: с 1993 г. туляремия начала регулярно регистрироваться на спорадическом уровне. Так, в 1993 г. было выявлено 2 завозных случая, по одному местному случаю зарегистрировано в 1994 г., 1995 г. и 1997 г. Интенсивный показатель заболеваемости колебался от 0,02 до 0,04 случаев на 100000 населения.

На рисунке 1 показаны активные природные очаги туляремии в Донецкой области и ДНР с 1946 г. по 2022 г.

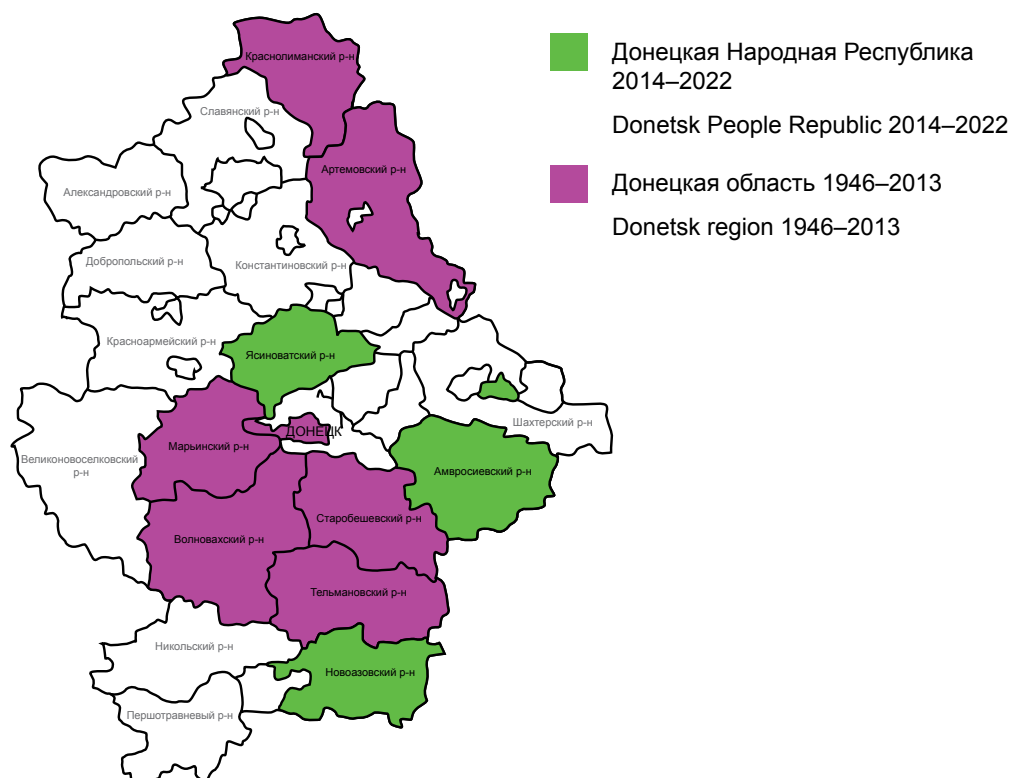


Рисунок 1. Картограмма природных очагов туляремии в регионе Донбасса 1946 г. по 2022 г.
Figure 1. Cartogram of natural foci of tularemia in the Donbass region, 1946 to 2022

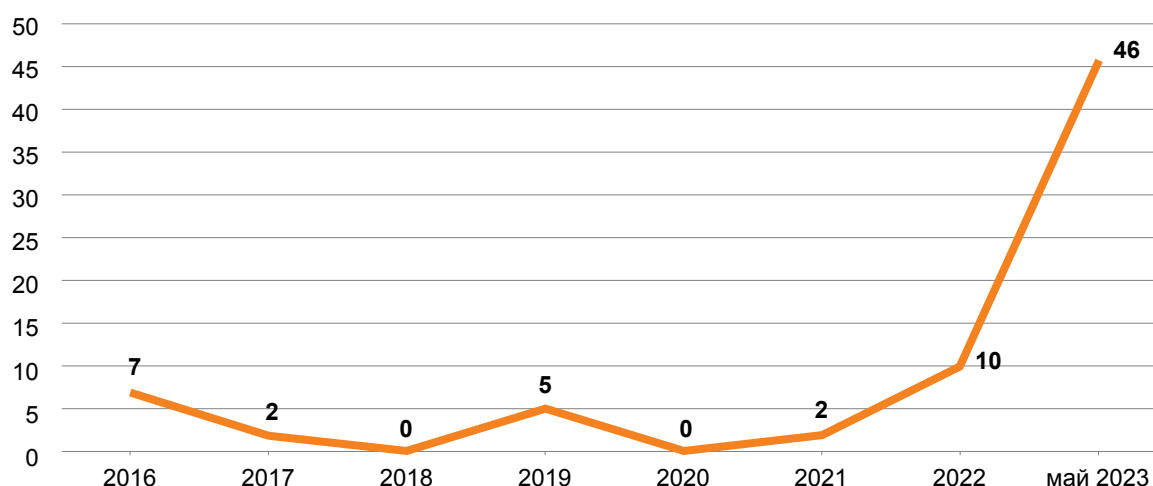


Рисунок 2. Случаи заболевания людей туляремией в Донецкой Народной Республике с 2016 г. по май 2023 г.
Figure 2. Human cases of tularemia in the Donetsk People's Republic from 2016 to May 2023

Таблица / Table 1

Охват профилактическими прививками против туляремии населения Донецкого региона в 2000–2019 гг.
(в среднелетних показателях)

Preventive tularemia vaccination coverage of the Donetsk region population in 2000–2019 (on long-term averages)

Годы / Years	Количество вакцинированных / Number of vaccinated			Количество ревакцинированных / Number of revaccinated		
	План, абсолютный показатель / Plan, number	Выполнение плана / Plan implementation		План, абсолютный показатель / Plan, absolute number	Выполнение плана / Plan implementation	
		абсолютный показатель / absolute number	%		абсолютный показатель / absolute number	%
С 1991г. по 1999 г. данные не сохранились / Since 1991 to 1999 the data was not saved						
2000-2004	1189,6+53,0	525,8+39,7	44,2+8,6	1806,6+131,8	446,8+94,7	24,7+9,6
2005-2009	903,2+122,8	401,2+95,9	44,3+17,3	813,6+87,7	287,6+69,1	35,4+9,3
2010-2014	267,6+86,8	24,2+13,5	9,0+1,21	258,4+26,1	21,6+8,7	8,4+1,3

В настоящее время наибольшая активность наблюдается в Новоазовском, Амвросиевском, Ясиноватском и Шахтерском районах ДНР. С началом вооружённого конфликта и экономико-гуманитарной катастрофы в ДНР с 2016 г. по май 2023 г. эпидемическая ситуация по туляремии резко ухудшилась и было зарегистрировано 72 местных случая инфекции, что составило 25% от всех случаев туляремии в регионе за 79 лет наблюдения: 2016 г. — 7 случаев (показатель — 0,38 на 100000 населения), 2017 г. — 2 случая (показатель — 0,09 на 100000 населения), 2018 г. — 0 случаев, 2019 г. — 5 случаев (показатель — 0,22 на 100000 населения), 2020 г. — 0 случаев, 2021 г. — 2 случая (показатель — 0,09 на 100000 населения), 2022 г. — 10 случаев (показатель — 0,35 на 100000 населения), за 5 мес. 2023 г. — 46 случаев (показатель — 1,6 на 100000 населения) (рис. 2).

На сегодняшний день единственной зарегистрированной и разрешённой к применению в Российской Федерации и постсоветских странах вакциной является вакцина живая туляремиальная сухая НПО «Микроген» МЗ РФ, Код АТХ: J07AX, созданная на основе живого вакцинного штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ.

Допускается введение препарата накожным¹ и внутрикожным способом, у накожной вакцинации более высокая эффективность (93,5–100 %), чем у подкожной. Через 20–30 дней после прививки развивается иммунитет продолжительностью до 5 лет. Ревакцинацию выполняют через 5 лет после контроля состояния противотуляремиального иммунитета².

Проведённый анализ состояния вакцинопрофилактики туляремии в Донецком регионе в 2000–2019 гг. (оценка количества лиц, подлежащих вакцинации и ревакцинации против туляремии, удельный вес выполнения плана прививок в годовых показателях, а также в среднелетних показателях по пятилетним периодам (2000–2004 гг., 2005–2009 гг., 2010–2014 гг., 2015–2018 гг.), эпизоотической ситуации и организации мер борьбы

¹ Инструкция по применению вакцины туляремиальной живой сухой (лиофилизат для приготовления раствора для накожного и внутрикожного применения), страна-производитель Россия

² Профилактика туляремии. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней. СанПиН 3.3686-21. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии 2021;234-243.

с туляремией в Донецком регионе показал следующее (табл. 1).

В первый период (2000–2004 гг.) вакцинации ежегодно подлежало от 800 до 1730 человек, а ревакцинации — от 350 до 2672 человек, проживающих в энзоотичных районах и относящихся к группе риска. Среднегодовой показатель объемов вакцинации и ревакцинации составил 1189,6+53,0 и 1806,6+131,8 соответственно. В 2000–2002 гг. ежегодно прививали от 83,0 % до 115,0 % запланированных на вакцинацию и от 24,7 % до 104,1 % запланированных на ревакцинацию. В 2003 г. и 2004 г. иммунизация против туляремии не проводилась. Среднегодовой показатель выполнения плана прививок составил лишь 44,2+8,6 % вакцинированных и 24,7+9,6 % ревакцинированных.

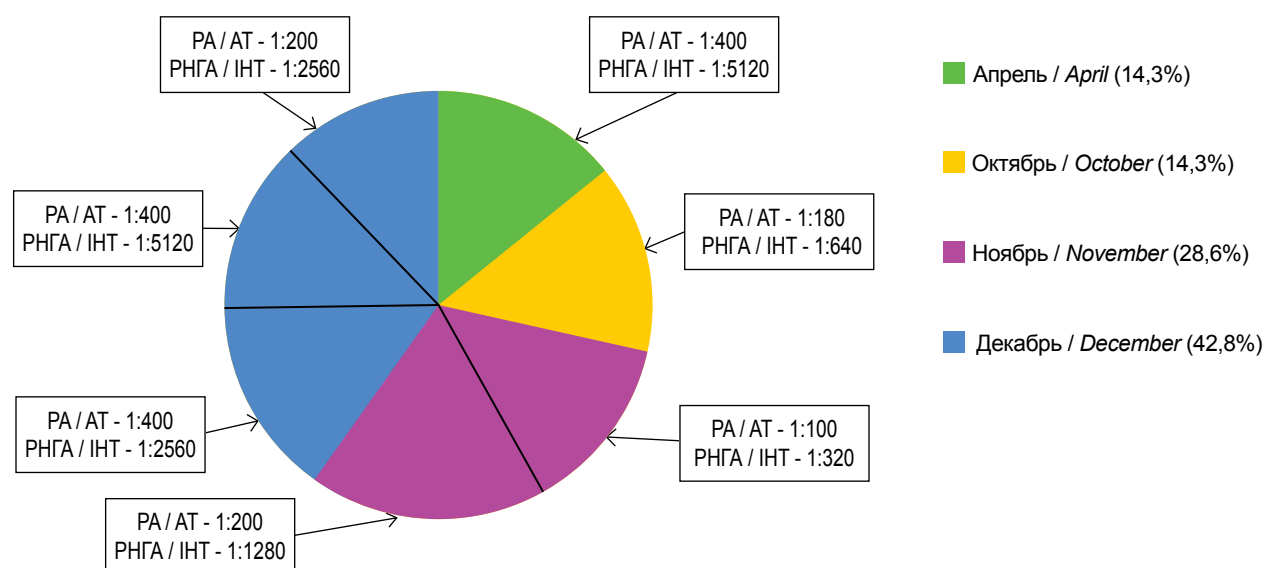
Во второй период (2005–2009 гг.) объем запланированной вакцинации был в 1,3 раза ниже, чем в предыдущие годы, и колебался от 795 до 1394 человек ежегодно (среднегодовой показатель — 903,2+122,8). Объем планируемой ревакцинации снизился в 2,2 раза по сравнению с первым периодом и был в пределах от 750 до 2081 человек ежегодно (среднегодовой показатель — 813,6+87,7). В 2005 г., несмотря на значительные объемы планирования, прививки не проводились. В 2009 г. не было запланировано и выполнено ни одной прививки против туляремии. Выполнение плана вакцинации в этом периоде ежегодно составляло от 14,0 % до 96,9 %, средний показатель был на уровне предыдущего периода (44,3+17,3 %) при снижении абсолютного количества вакцинированных. Выполнение плана ревакцинации колебалось от 7,6 % до 93,7 %, что в среднем составило 35,4+9,3 %, что в 1,4 раза выше, чем в 2000–2004 гг. При этом абсолютное количество лиц, получивших ревакцинацию во втором периоде, снизилось в 1,6 раза.

В третий период (2010–2014 гг.) охват иммунизацией уменьшился по сравнению с предыдущими периодами в 2,5 раза. Вакцинации ежегодно подлежало лишь по 213–485 человек (в среднем 267,6+86,8 чел.), ревакцинации — 302–351 человек (в среднем 258,4+26,1 чел.). В 2010–2011 г. план вакцинации выполнен лишь на 16,7–18,8 % (средний показатель в третьем периоде — 9,0+1,21 %), а ревакцинации — на 11,7–19,9 % (средний показатель — 8,4+1,3 %). Начиная с 2012 г. специфическая профилактика в Донецкой области против туляремии не проводилась, а с 2014 г. прививки против туляремии в области не были запланированы.

В четвертый период (2015–2019 гг.) вследствие сокращения объемов вакцинации и ревакцинации в предыдущие годы возникли случаи туляремии у людей на территориях природных очагов Новоазовского (7 случаев) и Ясиноватского (2 случая) районов (рис. 1). В 2017–2019 гг. в ДНР иммунизация населения энзоотичных территорий была возобновлена. Вакцинации подлежало 2093 человека, привито 1425 человек (68,1+21,1 %). Планирование и отбор контингентов, подлежащих вакцинации, специалистами учреждений здравоохранения и санэпидслужбы осуществлялся дифференцированно с учетом эпидемиологического анамнеза и противопоказаний к вакцинации. В 2018 г. случаи заболевания людей в регионе не регистрировались, а в 2019 г. вновь выявлено пять случаев туляремии, в результате чего по эпидемиологическим показаниям вакцинировано 400 человек.

В период с 2020 по 2022 гг. вакцинация и ревакцинация не проводились. За пять месяцев 2023 г. против туляремии вакцинировано 520 человек, ревакцинировано 80 человек.

Исследования материала от людей и из объектов внешней среды на туляремию проводились на базе



Примечание: реакция агглютинации (РА), реакция непрямой гемагглютинации (РНГА).

Note: agglutination test (AT), indirect hemagglutination test (IHT).

Рисунок 3. Результаты серологических исследований у заболевших туляремией в 2016 г.

Figure 3. Results of serological studies in patients with tularemia in 2016

лаборатории особо опасных инфекций Донецкой областной санэпидстанции, преемником которой после реформирования санитарно-эпидемиологической службы стал Республиканский центр санэпиднадзора государственной санэпидслужбы МЗ ДНР.

Лабораторная диагностика туляремии проводилась дифференцированно с использованием комплексного подхода, который включал как выделение чистой культуры, так и обнаружение специфических антител против туляремиального микроба. С целью установления диагноза у больных и контактных для исследования были взяты сыворотки крови. Диагноз был подтвержден серологическими методами: реакция агглютинации (РА) (диагностикум туляремиальный, жидкий для объемной и кровяно-капельной реакции) и РНГА с туляремиальным эритроцитарным антигенным диагностикумом.

Так, в 2016 г. на территории ДНР у 7 заболевших, находящихся в зоне боевых действий, были получены следующие результаты (рис. 3), что подтверждает информативность данных методов. В ноябре и декабре получено максимальное число всех положительных тестов (удельный вес составил 71,4 %).

В рамках эпидемиологического надзора за особо опасными инфекциями серологический метод исследования используется и для обследования лиц, проживающих

на энзоотичных территориях с целью слежения за иммунологической структурой населения. В результате в 2019 г. было выявлено 2 случая туляремии в титрах 1:25 (табл. 2). Исследование секционного материала не проводилось, так как летальные случаи не регистрировались.

Снижение удельного веса положительных результатов с 2002 г. связано с уменьшением планов вакцинации населения, проживающего на энзоотичных территориях, и отсутствием вакцины. Естественное проэпидемичивание населения также не происходило (табл. 3), так как в изучаемых периодах во всех географических зонах Донецкого региона отмечалась выраженная тенденция к снижению показателя зараженности грызунов.

Ввиду отсутствия диагностикумов и тулярина аллергические методы диагностики для постановки диагноза не использовались. По архивным данным Донецкой областной санэпидстанции, данный метод широко применялся для иммунизированного против туляремии населения, проживающего на энзоотичных территориях, с целью слежения за иммунологической структурой (табл. 2), а также с целью определения эффективности вакцинации (табл. 3). Мониторинг за иммунологической структурой населения аллергическим методом, который мог бы широко применяться в современных условиях, особенно для диагностики внебольничных пневмоний, показал, что отсутствие

Таблица / Table 2

Результаты серологического обследования на туляремию населения энзоотичных территорий с целью слежения за иммунологической структурой
The results of a serological examination for tularemia of the population of enzootic territories in order to monitor the immunological structure

Годы / Years	Всего обследовано / Total examined	В том числе с положительным результатом / Including those with positive results	%
С 1991 г. по 1997 г. данные не сохранились / Since 1991 to 1999 the data was not saved			
1998	378	57	45,9
1999	1278	1002	78,4
2000	342	24	80,0
2001	93	59	63,4
2002-2005	нет сведений / no information	-	-
2006	494	19	6,0
2007	145	119	82,1
2008	156	4	2,6
2009	125	0	-
2010	125	0	-
2011	103	0	-
2012	105	0	-
2013	106	0	-
2014	55	0	-
2015	5	0	-
2016	149	7	4,7
2017	160	0	-
2018	165	0	-
2019	165	2	1,2
2020	170	0	-
2021	170	0	-

Таблица / Table 3

Результаты обследования на туляремию аллергическим методом (накожная туляриновая проба) населения энзоотичных территорий

The results of the examination for tularemia by the allergic method (skin tularin test) of the enzootic territories population

Годы / Years	Всего обследовано жителей / Total residents examined	в том числе с положительным результатом / including those with positive results	
		абсолютное число / absolute number	%
1972	3386	3064	90,5
1973	4772	4239	88,7
1974-1975	нет сведений / no information	-	-
1976	1253	1162	92,7
1977	1518	1414	93,1
1978-1981	нет сведений / no information	-	-
1982	202	191	94,6
1983	593	489	91,0
1984	543	499	91,0
1985-1988	нет сведений / no information	-	-
1989-1994	нет сведений / no information	-	-
1995	710	123	17,3
1996	167	20	12,0
1997	689	537	77,9
1998	871	393	74,6
1999	1107	927	83,7
2000	866	794	91,6
2001	1024	944	92,2
2002-2005	исследования не проводились из-за отсутствия тулярина / studies were not carried out due to the lack of tularin	-	-
2006	186	1	0,5
2007	1473	831	56,4
2008	209	4	2,6
2009-2011	исследования не проводились из-за отсутствия тулярина / studies were not carried out due to the lack of tularin	-	-
2012	нет сведений / no information	-	-
2013	106	33	31,1
2014	55	18	32,7
2015	102	26	25,5
2016-2022	исследования не проводились / no studies have been conducted	-	-

системы в проведении мероприятий по созданию коллективного иммунитета против туляремии на энзоотичной территории приводит вначале к появлению спорадической заболеваемости, а затем и к вспышкам.

Указанные выше методы исследования позволяли быстро поставить диагноз туляремии у человека и осуществить выявление возбудителя при обследовании территорий. В настоящее время для диагностики туляремии отечественными и зарубежными учеными предложено множество современных эффективных иммунодиагностических тестов [16, 17]. Однако большая их часть — экспериментальные разработки. В ДНР пока имеются лишь препараты старого поколения, тогда как новые

тест-системы, отвечающие современным требованиям чувствительности, отсутствуют.

Обсуждение

Отсутствию заражений людей туляремией в течение почти четырёх десятилетий во второй половине XX в. в регионе Донбасса способствовала, прежде всего, специфическая профилактика — активная работа по иммунизации населения. Кроме того, в качестве мер неспецифической профилактики этой зоонозной инфекции увеличивались объёмы дератизационных и дезинсекционных работ. Отсутствие клинических случаев туляремии в этот период может быть связано также

со стабилизацией социально-экономической обстановки с улучшением коммунального обеспечения, качества питьевой воды, жилищных условий и других показателей жизни населения, а также с эффективной работой санитарно-эпидемиологической службы.

Довольно высокие показатели удельного веса положительных результатов серологических исследований с целью слежения за иммунологической структурой населения в отношении туляремии среди населения региона Донбасса в период с 1998 г. по 2001 г. свидетельствуют о сохраняющемся поствакцинальном иммунитете, сформированном в предыдущие годы, когда выполнение планов вакцинации составляло 100% и более, а также иммунитете, сформированном после перенесённого заболевания.

Отсутствие результатов в последующие годы связано с отсутствием как вакцины, так и тулярина в регионе, а также недооцениваем эпидемиологической ситуации по туляремии специалистами МЗ Украины, что привело к гиподиагностике данной инфекции и, как следствие, к снижению приоритетности вакцинопрофилактики туляремии на энзоотичных территориях.

Изучение эффективности иммунизации, проводимое в годы до распада СССР, показало, что вакцина, применяемая для иммунизации против туляремии на энзоотичных территориях, достаточно эффективна. К сожалению, в доступных информационных ресурсах англо- и русскоязычной научно-медицинской литературы XXI в. найдены единичные исследования, посвящённые иммунологической эффективности вакцинации ЖТВ [12, 13, 18, 19]. В настоящее время иммунную структуру населения определяют путем выборочной проверки взрослого работоспособного населения через 5 лет после вакцинации, а в дальнейшем через каждые 2 года³. При выявлении уровня иммунной прослойки ниже 70% в луго-полевых очагах и ниже 90% в пойменно-болотных очагах проводится ревакцинация. Для оценки состояния противотуляремийного иммунитета у людей рекомендовано использование одного из иммунологических методов исследования, направленных на выявление либо специфических антител, либо аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа⁴. При этом известно, что ведущая роль в защите человека от туляремийной инфекции принадлежит клеточному звену [12, 20].

Оценка иммунологической эффективности туляремийной вакцины показала, что, по данным внутрикожной пробы с тулярином, характеризующей гиперчувствительность замедленного, клеточного типа, поствакцинальный иммунитет сохранялся в среднем в течение 5 лет. Через 1 год после иммунизации положительный результат отмечался у 56,3–96,4 % вакцинированных, 2 года — у 50–93,6 %, 3 года — у 81,4 %, 4 года — у 75,2 %, 15 лет — у 21,8 %. Наши результаты согласуются с данными Савельевой Р.А. и соавт. (1995) [21], Eneslatt K. и соавт. (2011) [18], Ароновой Н.В. и соавт. (2014) [19] о сохранении поствакцинального иммунитета у людей

более 20 лет и подтверждают высокую эффективность ЖТВ, обеспечивающей долговременную защиту от инфекции. Для повышения достоверности и информативности напряженности поствакцинального иммунитета Аронова Н.В. и соавт. (2014) предлагают одновременное использование двух методов, отражающих как гуморальное, так и клеточное звенья противотуляремийного иммунитета, поскольку у 30 человек, привитых против туляремии 10–22 года назад, в 93% присутствовали противотуляремийные антитела в РНГА, а в реакции лейкоцитолитического сохранения показателей клеточного иммунитета было подтверждено у 26 человек (87 %).

Вакцина против туляремии должна соответствовать различным критериям; она должна быть безопасной и индуцировать полный длительный защитный иммунитет у лиц всех возрастов и с разным уровнем иммунокомпетентности. Кроме того, вакцина должна защищать от респираторной туляремии, вызываемой не только наиболее вирулентным штаммом типа A Schu S4, но и другими менее вирулентными штаммами. Несмотря на интенсивные исследования в этой области, всё ещё есть серьёзные препятствия для прогресса в разработке противотуляремийной вакцины. В настоящее время штамм LVS является наиболее изученным кандидатом на вакцину, однако он не обеспечивает достаточной защиты от респираторной инфекции штаммами *Francisella* типа A, а также не выяснена молекулярная основа его аттенуации. Механизм иммунного ответа, вызванного вакциной, до сих пор не выяснен в достаточной мере. Кроме того, подготовлено множество новых многообещающих кандидатов для живых аттенуированных вакцин с определённой делецией гена и хорошей защитной эффективностью против штаммов типа A. Тем не менее, их экспериментальные и клинические испытания находятся в зачаточном состоянии [6].

Дикая природа продолжает играть роль в поддержании *F. tularensis* в экологическом цикле, а также в возникновении случаев заболевания человека. В 2021 г. Австрия, Финляндия, Нидерланды и Швеция сообщили данные о выявлении *Francisella tularensis* главным образом у зайцев и собак [2]. Сообщения о положительных находках у собак (4/11) интересны тем, что собаки живут в тесном контакте с людьми. А в Швейцарии возбудитель туляремии выделен из образцов от диких и домашних видов, а также животных зоопарков. За последние пять лет увеличилось количество протестированных зайцев (с 39 до 317), а уровень положительных находок колеблется от 17,9% до 36,5%. Поскольку риску заражения и/или новым вспышкам среди людей часто предшествуют появления болезни у животных, следовательно, мониторинг дикой природы (зайцев) имеет решающее значение. Эти данные необходимо учитывать и при организации мониторинга эпизоотических процессов в активных природных очагах туляремии в Донецком регионе, поскольку активные боевые действия увеличивают контакт людей с дикой природой.

В «Едином отчете...» [2] резюмируется, что, поскольку туляремия — трудно контролируемое заболевание с многогранной эпидемиологией, чрезвычайно важна совместная работа органов общественного здравоохранения и ветеринарных подразделений для борьбы с этим зоонозом.

³ Профилактика туляремии. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней. СанПиН 3.3686-21. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии 2021;234-243.

⁴ Эпидемиологический надзор за туляремией: Методические указания. МУ 3.1.2007-05. М., Роспотребнадзор, 2005.

Заклучение

Туляремия, являясь природно-очаговым заболеванием, в настоящее время представляет угрозу здоровью населения огромных территорий, в том числе мегаполисов, так как предотвратить эпизоотию среди многочисленных видов диких мелких млекопитающих или снизить количество переносчиков (инфицированных клещей и кровососущих насекомых), способных паразитировать на людях (комаров, слепней, мошек), нереально. Проведение неспецифических профилактических мероприятий (дезинфекционных, дератизационных, дезинсекционных, акарицидных, лесотехнических) возможно только на очень ограниченном пространстве проживания, труда и отдыха людей. Эпидемическое благополучие возможно поддерживать благодаря комплексу противоэпидемических мероприятий, среди которых основное место

принадлежит иммунизации туляремийной вакциной контингентов и групп риска.

Применение туляремийной вакцины в Донецком регионе в течение 70 лет приводило к сдерживанию туляремии, демонстрируя эпидемиологическую и иммунологическую эффективность специфической иммунопрофилактики. Но регистрация случаев заболевания у людей и положительных результатов исследования мышевидных грызунов и их останков в Новоазовском и Ясиноватском районах свидетельствует о непрерывном, устойчивом существовании природных очагов туляремии. В указанных районах необходимо постоянно поддерживать высокий уровень иммунной прослойки вследствие невозможности проведения грызуно-истребительных мероприятий в полном объеме ввиду боевых действий на этих территориях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зайцев А.А., Агапитов Д.С., Гнусарева О.А., Остапович В.В., Сазонов А.В., Дубянский В.М. Анализ эпидемиологических рисков заражения людей туляремией в природном очаге степного типа на территории Ставропольского края в 2003-2018 гг. и пути их минимизации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020;3(324):52-56. Zaitsev A.A., Agapitov D.S., Gnusareva O.A., Ostapovich V.V., Sazonov A.V., Dubyansky V.M. The Analysis of Epidemiologic Risks of Tularemia in the Natural Focus of a Steppe Type in the Stavropol Krai in 2003-2018 and Ways of Their Minimization. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2020;(3):52-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-324-3-52-56>
2. European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority the European Union. One Health 2021 Zoonoses Report. *EFSA Journal*. 2022; 20(12):7666. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7666>.
3. Yeni DK, Büyük F, Ashraf A, Shah MSUD. Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease. *Folia Microbiol (Praha)*. 2021;66(1):1-14. <https://doi.org/10.1007/s12223-020-00827-z>
4. Snowden J, Simonsen KA. *Tularemia*. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 28613655.
5. Ветлужских А.А., Токмаков В.С., Ланцов Е.В. Материалы по нозогеографии Монголии: Туляремия и другие клещевые зоонозы в пустыне Гоби. *Вестник Российской военной медицинской академии*. 2018;S1:23-24. Vetluzhskih A.A., Tokmakov V.S., Lantsov E.V. Materials According to Nozogeografiya of Mongolia: Tulyaremiya and Other Tick-Borne Zoonoz in the Gobi Desert. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;S1:23-24. (In Russ.) eLIBRARY ID: 39152674
6. Putzova D, Senitkova I, Stulik J. Tularemia vaccines. *Folia Microbiol (Praha)*. 2016;61(6):495-504. <https://doi.org/10.1007/s12223-016-0461-z>
7. Troha K, Božanić Urbančić N, Korva M, Avšič-Županc T, Battelino S, Vozel D. Vector-Borne Tularemia: A Re-Emerging Cause of Cervical Lymphadenopathy. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(8):189. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7080189>
8. Prokšová M, Bavlovič J, Klimentová J, Pejchal J, Stulik J. Tularemia – zoonosis carrying a potential risk of bioterrorism. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2019;68(2):82-89. PMID: 31398981.
9. Elkins KL, Kurtz SL, De Pascalis R. Progress, challenges, and opportunities in Francisella vaccine development. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(9):1183-96. <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1170601>
10. Wallet P, Lagrange B, Henry T. Francisella Inflammasomes: Integrated Responses to a Cytosolic Stealth Bacterium. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;397:229-56. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41171-2_12
11. Jia Q, Horwitz MA. Live Attenuated Tularemia Vaccines for Protection Against Respiratory Challenge With Virulent *F. tularensis* subsp. *tularensis*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:154. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00154>
12. Feodorova VA, Sayapina LV, Corbel MJ, Motin VL. Russian vaccines against especially dangerous bacterial pathogens. *Emerg Microbes Infect*. 2014;3(12):e86. <https://doi.org/10.1038/emi.2014.82>
13. Фирстова В.В., Калмантаева О.В., Горбатов А.А., Тюрин Е.А. Специфические клеточные реакции, отражающие наличие поствакцинального противотуляремийного иммунитета. *Бактериология*. 2016;1(1):102-108. Firstova V.V., Kalmantaeva O.V., Gorbатов A.A., Turin E.A. Specific cellular reactions reflected antituberculosis postvaccinal immunity. *Bacteriology*. 2016;1(1):102-108. <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2016-1-102-108>
14. Rotem S, Cohen O, Bar-Haim E, Bar-On L, Ehrlich S, Shaffer A. Protective immunity against lethal *F. tularensis* holarctica LVS provided by vaccination with selected novel CD8+ T cell epitopes. *PLoS One*. 2014;9(1):e85215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085215>
15. Zvi A, Rotem S, Bar-Haim E, Cohen O, Shaffer A. Whole-genome immunoinformatic analysis of *F. tularensis*: predicted CTL epitopes clustered in hotspots are prone to elicit a T-cell response. *PLoS One*. 2011;6(5):e20050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020050>
16. Öhrman C, Sahl JW, Sjödin A, Uneklikt I, Ballard R, et al. Reorganized Genomic Taxonomy of Francisellaceae Enables Design of Robust Environmental PCR Assays for Detection of Francisella tularensis. *Microorganisms*. 2021;9(1):146. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010146>
17. Golovliov I, Bäckman S, Granberg M, Salomonsson E, Lundmark E, et al. Long-Term Survival of Virulent Tularemia Pathogens outside a Host in Conditions That Mimic Natural Aquatic Environments. *Appl Environ Microbiol*. 2021;87(6):e02713-20. <https://doi.org/10.1128/AEM.02713-20>

18. Eneslätt K, Rietz C, Rydén P, Stöven S, House RV, et al. Persistence of cell-mediated immunity three decades after vaccination with the live vaccine strain of *Francisella tularensis*. *Eur J Immunol*. 2011;41(4):974-80. <https://doi.org/10.1002/eji.201040923>
19. Аронова Н.В., Оноприенко Н.Н., Цимбалистова М.В., Павлович Н.В. Сравнительный анализ параметров гуморального и клеточно-специфического иммунитета у лиц, иммунизированных живой туляреминой вакциной. *Ж. Микробиол Эпидемиол Иммунобиол*. 2014;(5):32-7. Aronova NV, Onoprienko NN, Tsimbalistova MV, Pavlovich NV. [Comparative analysis of parameters of humoral and cell specific immunity in individuals immunized with a live tularemia vaccine]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2014;(5):32-7. (In Russ.) PMID: 25536768.
20. Tärnvik A, Ericsson M, Golovliov I, Sandström G, Sjöstedt A. Orchestration of the protective immune response to intracellular bacteria: *Francisella tularensis* as a model organism. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1996;13(3):221-5. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1996.tb00242.x>
21. Савельева Р.А., Ананова Е.В., Пронин А.В., Фоминых Е.А., Родионова И.В. Определение продолжительности поствакцинального иммунитета против туляремии. *Журн. микробиол*. 1995;(6):51-52. Savel'eva RA, Ananova EV, Pronin AV, Fominykh EA, Rodionova IV. Opreделение prodolzhitel'nosti postvaksinal'nogo immuniteta protiv tuliareмии [The determination of the duration of postvaccinal immunity against tularemia]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1995;(6):51-2. (In Russ.) PMID: 8553755

Информация об авторах

Ольга Арнольдвна Трунова, д.м.н., профессор; профессор кафедры организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, ДНР, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>; olgatrunov@yandex.ru.

Лилия Владимировна Скрипка, заместитель главного врача по противоэпидемическим вопросам, Центр гигиены и эпидемиологии ДНР, Донецк, ДНР, Россия; <https://orcid.org/0009-0005-1177-9245>; skripka.lili@mail.ru.

Андрей Эдуардович Багрий, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, ДНР, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>; bagriyae@mail.ru.

Евгений Викторович Прохоров, д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии №1, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; <https://orcid.org/0009-0005-5675-1529>; evg-pro-17@yandex.ua.

Наталья Анатольевна Резниченко, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>; professorreznichenko@mail.ru.

Вклад авторов

О.А. Трунова — разработка дизайна исследования;
Л.В. Скрипка — получение и анализ данных;
А.Э. Багрий — написание текста рукописи;
Е.В. Прохоров, Н.А. Резниченко — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Olga A. Trunova, Dr. Sci. (Med.), Professor; Professor of the Department of Organization of Higher Education, Health Management and Epidemiology, Donetsk State Medical University, Donetsk, DPR, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>; olgatrunov@yandex.ru.

Liliya V. Skrypka, Deputy Chief Physician for Anti-epidemic Issues of the Federal Budgetary Institution of Health Care "Center for Hygiene and Epidemiology of the DPR" of Rospotrebnadzor, Donetsk, DPR, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-1177-9245>; skripka.lili@mail.ru.

Andrey E. Bagriy, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of internal medicine No 2, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>; bagriyae@mail.ru.

Evgeniy V. Prochorov, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of pediatrics No 1, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-5675-1529>; evg-pro-17@yandex.ua.

Natalia A. Reznichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of the Department of obstetrics, gynecology and perinatology No 1, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>; professorreznichenko@mail.ru.

Authors' contribution

О.А. Трунова — study design development;
Л.В. Скрипка — obtaining and analysis of the data;
А.Е. Багрий — writing the text of the manuscript;
Е.В. Прохоров, Н.А. Резниченко — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 20.06.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 14.08.2023

Принята к публикации / Accepted: 16.08.2023

Оригинальная статья
УДК 618.38:616.13-003.84:616.9-06
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-77-82>

Результаты перевязки внутренних подвздошных и яичниковых артерий в эксперименте

М.Р. Канцурова, А.Н. Рымашевский, В.В. Волошин, Н.Г. Сапронова, С.С. Тодоров,
М.А. Рымашевский, Р.Н. Канцуров

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
Автор, ответственный за переписку: Мария Руслановна Канцурова, madlax_san@mail.ru

Аннотация. Цель: изучить в эксперименте на животных патоморфологические изменения в тканях матки, придатков и сосудов после выполнения перевязки внутренних подвздошных и яичниковых артерий. **Материалы и методы:** был проведён эксперимент с 6 половозрелыми свиньями: I группа (n=3) — интактные свиньи без оперативного вмешательства, II (n=3) — животные с перевязкой внутренних подвздошных и яичниковых артерий с обеих сторон. Через 12 месяцев после операции были произведены забой и взятие органокомплекса матки с придатками и подвздошных сосудов для электронно-микроскопического патоморфологического исследования. **Результаты:** сравнительные результаты исследования матки, придатков установили, что сохранялось нормальное строение половозрелой матки, не было установлено изменений в строении маточных труб, тканях и сосудах яичников. Все изменения были выявлены в зоне перевязки яичниковых и внутренних подвздошных артерий. Хотя артерии и сохраняли свои просвет, но были деформированы и окружены плотной волокнистой соединительной тканью. **Заключение:** перевязка яичниковых и внутренних подвздошных артерий рассасывающимся шовным материалом вызывает лишь местные изменения. Достаточность коллатерального кровотока подтверждается отсутствием атрофии матки, маточных труб и яичников, а также деформации органов.

Ключевые слова: экспериментальное исследование, свиньи, перевязка внутренних подвздошных артерий, перевязка яичниковых артерий, патоморфологические исследования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Канцурова М.Р., Рымашевский А.Н., Волошин В.В., Сапронова Н.Г., Тодоров С.С., Рымашевский М.А., Канцуров Р.Н. Результаты перевязки внутренних подвздошных и яичниковых артерий в эксперименте. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):77-82. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-77-82.

Results of ligation the internal iliac and ovarian arteries in the experiment

M.R. Kantsurova, A.N. Rymashevsky, V.V. Voloshin, N.G. Sapronova, S.S. Todorov,
M.A. Rymashevsky, R.N. Kantsurov

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

Corresponding author: Maria R. Kantsurova, madlax_san@mail.ru.

Abstract. Objective: to study in an experiment on animals pathomorphological changes in the tissues of the uterus, appendages and blood vessels after ligation of the internal iliac and ovarian arteries. **Materials and methods:** An experiment was conducted with 6 mature pigs. Group I (n=3) consisted of intact pigs without surgery, group II (n=3) included animals with ligation of the internal iliac and ovarian arteries on both sides. 12 months after the operation, slaughter was performed and the organo-complex of the uterus with appendages and iliac vessels was taken for electron microscopic pathomorphological examination. **Results:** comparative results of the study of the uterus, appendages found that the normal structure of the mature uterus was preserved, there were no changes in the structure of the fallopian tubes, tissues and vessels of the ovaries. All changes were found in the area of ligation of the ovarian and internal iliac arteries, although the arteries retained their lumen, but were deformed and surrounded by dense fibrous connective tissue. **Conclusion:** ligation of the ovarian and internal iliac arteries with absorbable suture material causes only local changes. The sufficiency of collateral blood flow is confirmed by the absence of atrophy of the uterus, fallopian tubes and ovaries, as well as organ deformities.

Keywords: experimental study, pigs, ligation of the internal iliac arteries, ligation of the ovarian arteries, pathological studies.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Kantsurova M.R., Rymashevsky A.N., Voloshin V.V., Sapronova N.G., Todorov S.S., Rymashevsky M.A., Kantsurov R.N. Results of ligation the internal iliac and ovarian arteries in the experiment. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):77-82. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-77-82.

Введение

Идея сохранения матки при массивных кровотечениях в акушерской и гинекологической практике не является новой [1–5]. Создано большое количество различных методов достижения гемостаза и уменьшения операционной кровопотери [1,6–7]. Накоплено достаточное количество как отечественного, так и зарубежного опыта хирургической остановки кровотечения. К методам деваскуляризации матки относят перевязку маточных артерий (МА), яичниковых артерий (ЯА) и внутренних подвздошных артерий (ВПА), эмболизацию маточных артерий (ЭМА), наложение турникетов, клеммирование и др. [1,8].¹

Изучению состояния внутренних половых органов после лигирования сосудов малого таза было посвящено много исследований, начиная с 60-х гг. прошлого века, таких как работы Д.Р. Цицишвили (1961) [9], Н.Н. Рембез и Н.П. Клинской (1964), в которых проводили исследования состояния органов малого таза после перевязки ЯА и ВПА на кроликах и собаках [10].

За прошедшие полвека экспериментальные работы стали редкостью. В целом они были посвящены изучению репродуктивной системы сельскохозяйственных животных. Редкость экспериментальных работ была определена сложностью подбора экспериментальных животных, которые должны соответствовать модели функционирования человека, последующего описания и изучения модулируемого процесса, а также выполнения самого эксперимента. Для человека наилучшей биологической моделью выступают свиньи благодаря их анатомо-физиологическому сходству, удобству содержания и доступности в различных манипуляциях. Репродуктивный аппарат самки свиньи достаточно схож с человеческим.

Стенка матки у свиней состоит из трёх оболочек: слизистой, мышечной и серозной. Рога матки переходят в яйцепроводы (фаллопиевы трубы), представленные в виде выраженных извитых трубочек. Именно там происходит оплодотворение яйцеклеток и продвижение их в матку. Кровоснабжение половых органов у свиней идет из сосудов, отходящих от брюшной части аорты и ВПА (парных ЯА, средней МА и задней МА). ЯА у свиней, как и у человека, отходит от брюшной части аорты, средняя МА очень развита и является продолжением пупочной артерии, задняя маточная берёт начало от парной мочеполовой артерии [11].

В литературе практически отсутствуют экспериментальные работы, посвящённые оценке состояния патоморфологической картины в тканях матки и придатков после выполненного хирургического гемостаза, а именно перевязки ВПА, что и стало для авторов задачей исследования.

Цель исследования — изучить в эксперименте со свиньями патоморфологические изменения в тканях матки, придатков и сосудов после выполнения перевязки ВПА и ЯА и оценить развитие коллатерального кровообращения.

Материалы и методы

Работа выполнялась в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), основными морально-этическими принципами проведения

биомедицинских экспериментов на животных, сформулированными Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS), Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных Этического кодекса (1985), Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в эксперименте и для других научных целей, включающих основные положения Этического кодекса СММНО (Страсбург, Франция, 1986 г.), Директивой Совета ЕС «О сближении законов, постановлений и административных положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментов и других научных целей»². Общие правила содержания свиней соблюдались согласно требованию Приказа Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 29.03.2016 г. №114 «Об утверждении Ветеринарных правил содержания свиней в целях производства, выращивания и реализации»³.

В экспериментальные группы вошли 6 свиней женского пола породы «белая крупная». Возраст составил 4 месяца, вес — от 17 до 23 кг. Подопытные животные были разделены на две группы: I группа (n=3) — интактные свиньи без оперативного вмешательства, а II (n=3) — животные, которым была выполнена операция в объёме перевязки ЯА и ВПА с обеих сторон.

За 12 часов до операции животных ограничивали в приёме пищи с сохранением достаточного количества воды для профилактики обезвоживания, а также минимизировали периоперационный стресс и физические нагрузки. Операция выполнялась в условиях ветеринарной клиники. После взвешивания выполняли премедикацию внутримышечным введением атропина 0,1 мг на 1 кг, ксилазина гидрохлорида (ксиланита) 0,1–0,5 мл на 1 кг, тилетамина и золазепам (золетила 100) в дозе 10 мг на 1 кг массы животного. Седативный эффект наступал через 12–14 минут. Животное укладывали на операционный стол в позиции «на спине», проводили катетеризацию наружной вены ушной раковины и обрабатывали кожу спиртосодержащим антисептиком, ограждая операционное поле стерильным бельём.

В асептических условиях послойно вскрывали брюшную полость нижнесрединным доступом. Далее, после бережного отведения петель кишечника влажной марлевой салфеткой кверху и мочевого пузыря книзу, выставлялись зеркала. В области бифуркации аорты вскрывали парietальную брюшину, дифференцировали общую подвздошную и ВПА, диссектором выделяли и перевязывали с обеих сторон ВПА рассасывающимся шовным материалом (полигликолид). После этого выделяли матку и производили перевязку ЯА также с двух сторон тем же шовным материалом. Проводили контроль гемостаза. Переднюю брюшную стенку ушивали послойно, наглухо, на кожу накладывали асептическую повязку. Кровопотеря не превышала 35–40 мл, среднее время операции составило 25–30 минут. Летальный исход среди животных после хирургического вмешательства не наблюдался. Ранний и поздний послеоперационный период протекал без осложнений.

Спустя 12 месяцев осуществляли забой в специализированном помещении с извлечением органо-комплекса

¹ Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 мая 2021 г. №01-02/366 «Послеродовое кровотечение». Ссылка активна на 28.01.2022 http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_410221/

² Борисенко ЕА, Кисьора ЮК. Биологическая этика: сб. нормативных документов по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. 2015:39-47

³ <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201607070043>

матки с придатками, подвздошных сосудов для электронно-микроскопического патоморфологического исследования. Материал фиксировали в растворе формалина и доставляли в морфологический отдел клинико-ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Для гистологического исследования забирались поперечные срезы тела матки на расстоянии 1,0 см от отхождения рогов, маточных труб на расстоянии 3,0 см от ампулы, ВПА и ЯА в зоне перевязки и на расстоянии 1,0 см дистальнее, из яичников забирался продольный срез через всю толщу органа в наибольшем измерении.

Из срезов инцизионно формировались кусочки максимальным размером 2,0×1,5×0,5 см и фиксировались в забуференном 10%-ном растворе формалина с последующей гистологической проводкой в гистопроцессоре закрытого типа STR120-2 (Thermo Scientific, США). В дальнейшем проведенный материал заливался в кассету HistoSafe в парафиновую среду «histomix» с помощью модульной установки

EG1150H (Leica, Германия). Полученные парафиновые блоки подвергали резке на ротационном микротоме Rotary 3003 (PFM medical, Германия) с получением серийных срезов толщиной 3,0 мкм. Препараты окрашивались гематоксилином эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и трихромом по Массону для выявления компонентов соединительной ткани. Микроскопию и фотографирование полученных гистологических препаратов осуществляли с помощью микроскопа Leica 1000DM (Германия).

Результаты

При микроскопическом исследовании эндометрия у свиней I группы определялись железистый эпителий в виде нескольких рядов клеток, железы разного калибра от мелких до кистозно-трансформированных, крупные спиралевидные артерии, а также внутренний кольцевой и наружный продольный слои гладкомышечных клеток, между которыми определялся сосудистый слой,

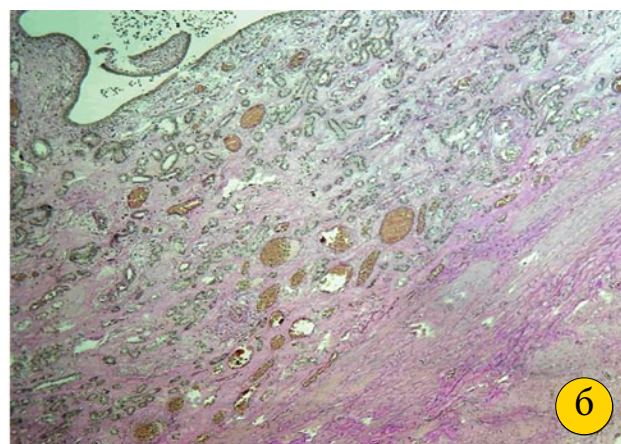
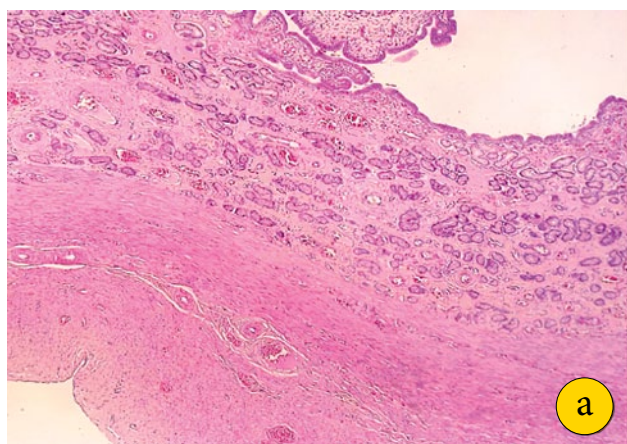


Рисунок 1. А — ткань рога матки свиньи I группы (увеличение 4×10, окраска гематоксилином и эозином). Б — стенка рога матки свиньи II группы (увеличение 4×10, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 1. A — tissue of the pig uterine horn of group I (magnification 4×10, stained with hematoxylin and eosin). B — wall of the pig uterine horn of group II (magnification 4×10, stained with hematoxylin and eosin)

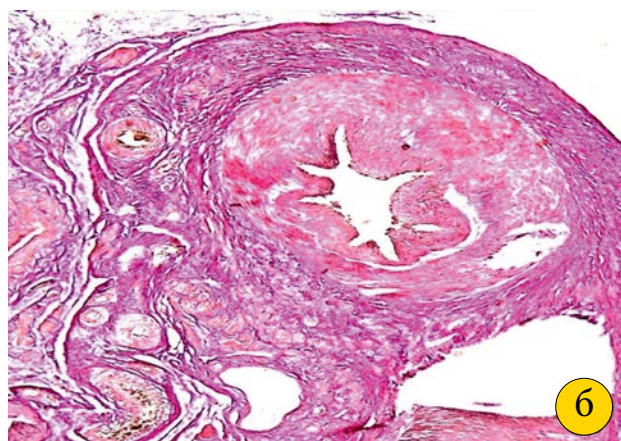
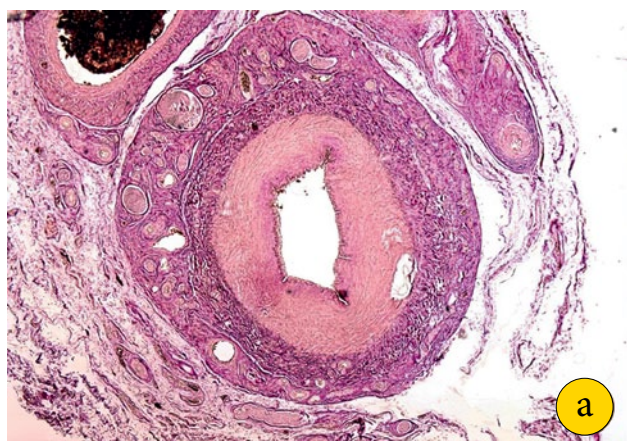


Рисунок 2. А — яичниковая артерия и часть вены интактной свиньи (увеличение 2,5×10, окраска гематоксилином и эозином). Б — яичниковая артерия после перевязки, окруженная плотной волокнистой соединительной тканью (увеличение 4×10, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 2. A — ovarian artery and part of the vein of an intact pig (magnification 2.5×10, stained with hematoxylin and eosin). B — ovarian artery after ligation, surrounded by dense fibrous connective tissue (magnification 4×10, stained with hematoxylin and eosin)

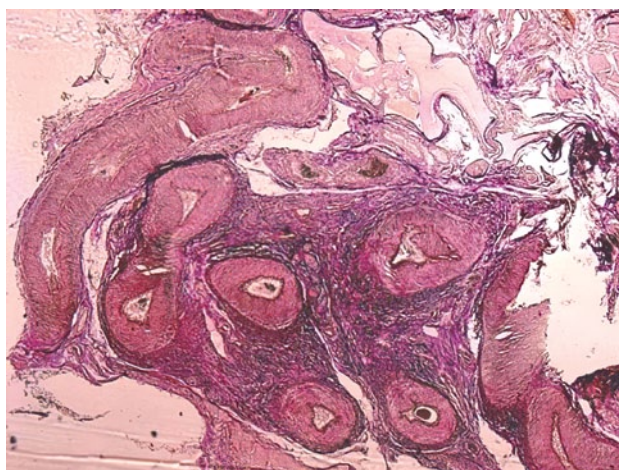


Рисунок 3. Артерии и вены в виде пучка, окружённые плотной волокнистой соединительной тканью рядом с перевязанной яичниковой артерией во II группе (увеличение 2,5×10, окраска пикрофуксином по Ван-Гизону)
Figure 3. Arteries and veins in the form of a bundle, surrounded by dense fibrous connective tissue next to the ligated ovarian artery in group II (magnification 2.5×10, Van Gieson picrofuchsin staining)

характеризующий нормальное строение половозрелой матки. Аналогичное строение имели и рога матки. Гистологическое строение стенок тела матки и рогов у II группы, которым было проведено оперативное вмешательство, не отличалось от I группы (рис. 1 (а, б)).

В яичниках в корковом веществе I группы располагались многочисленные примордиальные, первичные, вторичные и третичные фолликулы, а также жёлтое тело, что морфологически подтверждало готовность животных к оплодотворению. В мозговом веществе определялось большое количество сосудов спиральных артерий и венозных сплетений. Строение артерий и вен яичников было обычным: адвентициальный слой, мышечный и внутренний слой. Результаты II группы показали следующее: при гистологическом исследовании тканей животных изменения отмечены в местах перевязки сосудов.

Перевязанная ЯА (диаметр — 0,1–0,15 см) сохраняла просвет (диаметр — 0,05–0,07 см), но вокруг неё и прилежащих сосудов отмечалось развитие плотной волокнистой соединительно-рубцовой ткани (рис. 2 (а, б)).

Рядом с перевязанной артерией, формируя своеобразный «пучок», располагалось несколько артерий меньшего калибра с широким просветом и утолщенной мышечной оболочкой, осуществлявших коллатеральный кровоток (рис. 3).

Вне зоны вмешательства дистальнее на расстоянии 1,0 см ЯА имела строение, неотличимое от контроля.

В яичниках свиней II группы патологии также выявлено не было. В корковом веществе располагались многочисленные примордиальные, первичные, вторичные и третичные фолликулы, жёлтое и белое тела, что подтверждало готовность животных к оплодотворению.

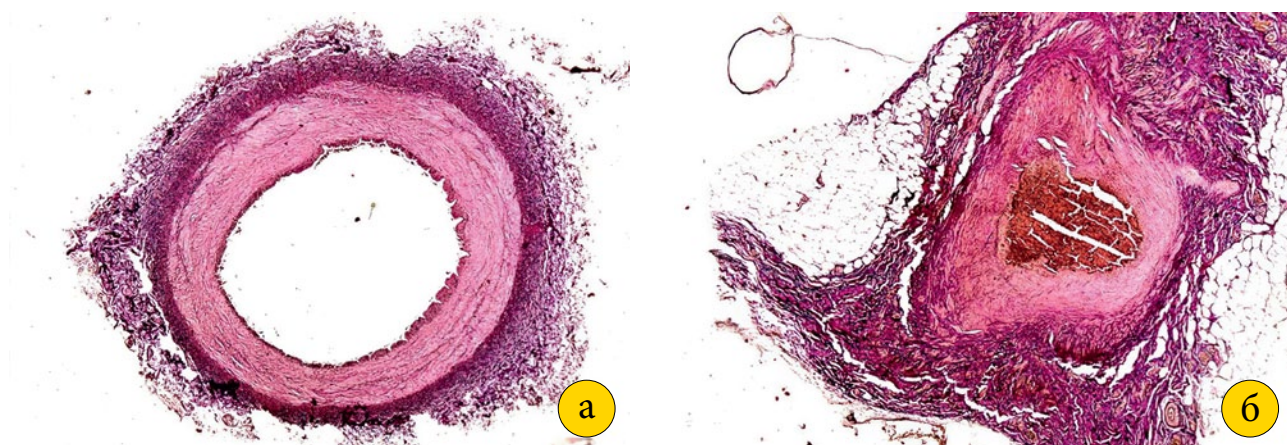


Рисунок 4. А — внутренняя подвздошная артерия свиньи I группы (увеличение 2,5 x 10, окраска пикрофуксином по Ван-Гизону). Б — внутренняя подвздошная артерия свиньи II группы с деформацией стенки, окруженная плотной волокнистой соединительной тканью (увеличение 2,5×10, окраска пикрофуксином по Ван-Гизону)

Figure 4. A — internal iliac artery of a group I pig (magnification 2.5×10, picrofuchsin staining according to Van Gieson). B — internal iliac artery of a group II pig with wall deformation, surrounded by dense fibrous connective tissue (magnification 2.5×10, picrofuchsin staining according to Van Gieson)

ВПА из I группы была диаметром 0,3–0,4 см, имела широкий просвет (диаметр — 0,2–0,3 см) и была окружена рыхлой волокнистой соединительной тканью. По результатам материала II группы ВПА имела диаметр 0,25–0,3 см, также сохраняла просвет (диаметр — 0,1–0,15 см), но была деформирована и окружена в радиусе 0,1 см плотной волокнистой соединительной тканью (рис. 4 (а, б)).

Признаки перестройки сосудистого русла для осуществления коллатерального кровотока отмечены в маточных трубах у животных II группы. В серозной оболочке вне зоны прикрепления располагались «пучки» сосудов, содержащие несколько артерий с широким просветом и утолщенной мышечной оболочкой. Строение слизистой оболочки и мышечного слоя не отличалось от контроля.

Обсуждение

Таким образом, при сравнительном анализе микроскопии стенок тела матки и рогов у intactных свиной и у животных с перевязкой ВПА и ЯА с обеих сторон сохранялось нормальное строение половозрелой матки. Также не было установлено изменений в строении маточных труб, тканях и сосудах яичников. Во всех трёх наблюдениях во II группе в корковом веществе яичников располагались многочисленные примордиальные, первичные, вторичные и третичные фолликулы, жёлтое тело и белые тела, что подтверждало готовность животного к оплодотворению. Все изменения были выявлены в зоне перевязки ВПА, хотя артерии и сохраняли свой просвет, но были деформированы

и окружены плотной волокнистой соединительной тканью. ЯА также сохраняли просвет, но вокруг них и в прилежащих сосудах были выраженные рубцовые деформации. Особенностью кровоснабжения стало формирование артерий меньшего калибра рядом с перевязанной ЯА, которые осуществляли коллатеральное кровообращение органа. Также признаки перестройки сосудистого русла для осуществления коллатерального кровотока отмечены и в маточных трубах у животных II группы.

Перевязка ВПА и ЯА вызывает лишь местные изменения, такие как периваскулярный фиброз, деформацию стенки, сужение просвета. Облитерации просвета сосудов не наблюдалось. Кроме того, отмечалось развитие коллатералей: увеличение числа артерий мелкого калибра вокруг перевязанной ЯА и в серозной оболочке маточных труб. Коллатеральный кровоток был достаточным, так как атрофии матки, маточных труб и яичников, деформации органов выявлено не было.

Выводы

Перевязка ВПА и ЯА вызывает лишь местные изменения, не влияет на репродуктивную функцию животных. Это подтверждается наличием примордиальных, первичных, вторичных и третичных фолликулов, а также жёлтого и белого тел в яичниках обеих групп. Кровоснабжение органов после лигирования сосудов компенсируется развитием коллатералей, что подтверждено отсутствием атрофии и деформации матки с придатками.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баев О.Р., Приходько А.М., Пестрикова Т.Ю., Федорова Т.А., Шмаков Р.Г. Алгоритм действий при раннем (первичном) послеродовом кровотечении (по материалам клинических рекомендаций МЗ РФ «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях, 2019»). *Акушерство и гинекология*. 2019;(12S):3-8
Baev O.R., Prikhodko A.M., Pestrikova T.Y., Fedorova T.A., Shmakov R.G. Action plan for early (primary) postpartum hemorrhages (following the clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia «Preventive measures, management tactics, anesthesia and intensive care in postpartum hemorrhages, 2019»). *Obstetrics and gynecology*. 2019;(12S):3-8. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12suppl.3-8>
2. Логинов А.Б., Зайнулина М.С. Золотые страницы истории российского акушерства: от екатерининских времен к современности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2017;11(2):69-74.
Loginov A.V., Zainulina M.S. The golden pages in the russian history of obstetrics: from the times of eкатерине to the present. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2017;11(2):69-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.2.069-074>
3. Мицюк Н.А., Пушкарева Н.Л. Формирование системы клинического родовспоможения в России (конец XVIII - начало XX в.). *История медицины*. 2021;7(2):153-160.
Mitsiuk N.A., Pushkareva N.L. Formation of the system of clinical obstetrics in Russia (late 18th - early 20th centuries). *History of medicine*. 2021;7(2):153-160. (In Russ.) eLIBRARY ID: 48243235
4. Хайруллина Г.Р., Дружкова Е.Б., Фаткуллина Л.С., Фаткуллин Ф.И., Будяк Ю.В. Эффективность органосберегающих операций, проведенных по поводу раннего послеродового маточного кровотечения и их влияние на качество жизни женщин. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):111-116.
Khayrullina G.R., Druzhkova E.B., Fatkullina L.S., Fatkul'lin F.I., Budyak Y.V. Efficiency of organ-saving operations conducted about early postpartum uterine bleeding and their influence on the quality of women's lives. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(2):111-116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-111-116>
5. Цхай В.Б., Бакунина А.А. Спонтанный разрыв маточных кровеносных сосудов во время беременности и родов. Обзор литературы. *Женское здоровье и репродукция*. 2021;3(50)35-46
Tskhai V.B., Bakunina A.A. Spontaneous rupture of uterine blood vessels during pregnancy and childbirth. Literature. *Women's health and reproduction*. 2021;3(50)35-46. (In Russian) eLIBRARY ID: 47270787
6. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е. Акушерство: национальное руководство. 2019:867-882
Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serova V.N., Radzinsky V.E. Obstetrics: national guidelines. 2019:867-882 (In Russian)
7. Мочалова М.Н., Сидоркина А.Г., Мудров В.А. Современные методы прогнозирования и диагностики послеродового кровотечения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;(4):13-21.
Mochalova M.N., Sidorkina A.G., Mudrov V.A. Modern methods for prediction and diagnosis of postpartum bleeding. *Siberian Medical Review*. 2022;(4):13-21. <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-4-13-21>
8. Каменских Г.В., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные тенденции профилактики акушерских кровотечений.

- Практическая медицина*. 2018;16(6):26-33.
Kamenskikh G.V., Novikova V.A., Olenov A.S. Modern trends of obstetric hemorrhages prevention. *Practical Medicine*. 2018;16(6):26-33. (In Russ.)
<https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-6-26-33>
9. Цицишвили Дж.Р. Перевязка сосудов матки как метод остановки атонического кровотечения. *Клинико-экспериментальное исследование*. 1961:45-51.
Tsitsishvili J.R. Ligation of the vessels of the uterus as a method of stopping atonic bleeding. *Clinical and experimental study*. 1961:45-51. (In Russ.)

Информация об авторах

Мария Руслановна Канцурова, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4916-8042>; madlax_san@mail.ru.

Александр Николаевич Рымашевский, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3349-6914>; rymashevskyan@mail.ru.

Владимир Викторович Волошин, к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8632-082X>; voloshinvv2006@yandex.ru.

Наталья Германовна Сапронова, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-9650-848X>; sapronovang@yandex.ru.

Сергей Сергеевич Тодоров, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8467-5606>; setodorov@yandex.ru.

Михаил Александрович Рымашевский, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5862-5762>; mikhail.rymashevskiy@mail.ru.

Роман Николаевич Канцуров, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5413-902X>; r.kantsurov@gmail.ru.

Вклад авторов

Вклад авторов работы равнозначный.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

10. Рембез Н.Н., Клинская Н.П. Перевязка магистральных артерий малого таза с целью остановки кровотечения. *Конспекты лекций*. 1964:67-94.
Rembez N.N., Klinskaya N.P. Ligation of the main arteries of the small pelvis to stop bleeding. *Lecture notes*. 1964:67-94. (In Russ.)
11. Попеско П. Атлас топографической анатомии сельскохозяйственных животных. Том 2. Туловище. 1974.
Popesco P. *Atlas of topographic anatomy of farm animals. Volume 2. Torso*. 1974. (In Russ.)

Information about the authors

Maria R. Kantsurova, assistant of the Department of obstetrics and gynecology №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4916-8042>; madlax_san@mail.ru.

Alexander N. Rymashevsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of obstetrics and gynecology №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3349-6914>; rymashevskyan@mail.ru.

Viktorovich V. Vladimir, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8632-082X>; voloshinvv2006@yandex.ru.

Natalia G. Sapronova, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of surgical diseases №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9650-848X>; sapronovang@yandex.ru.

Sergey S. Todorov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8467-5606>; setodorov@yandex.ru.

Mikhail A. Rymashevsky, Cand. Sci. (Med.), assistant of the department of obstetrics and gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5862-5762>; mikhail.rymashevskiy@mail.ru.

Roman N. Kantsurov, Can. Sci. (Med.), cardiovascular surgeon, Department of Vascular Surgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5413-902X>; r.kantsurov@gmail.ru.

Authors' contribution

The contribution of the authors is equivalent.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 02.10.2023

Принята в публикации / Accepted: 31.10.2023

Клинический случай
УДК 611.41
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-83-88>

Диагностика добавочной селезёнки и спленоза малого таза: собственные наблюдения

У.А. Струпенёва¹, О.А. Ефимова-Корзенева², Е.И. Ключникова³

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Санкт-Петербург, Россия

²Lahta Clinic, Санкт-Петербург, Россия

³Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ульяна Анатольевна Струпенёва, klyaksa05_79@mail.ru.

Аннотация. В статье представлено описание случаев диагностики добавочной селезёнки в малом тазу и спленоза малого таза у женщин, выявленные при ультразвуковом исследовании и подтверждённые при МРТ. Актуальность публикации представленных наблюдений определена редкостью подобной локализации селезёнки и спленоза в малом тазу и малой осведомлённостью врачей акушеров-гинекологов, чаще всего проводящих ультразвуковое исследование органов малого таза, о данной патологии. Случаи добавочной селезёнки и спленоза в брюшной полости известны и хорошо освещены в литературе, в то время как, во-первых, аналогичные находки в малом тазу представляют собой более редкий вариант, во-вторых, ультразвуковое исследование органов малого таза проводят акушеры-гинекологи, которые редко встречаются с хирургической патологией, в-третьих, эхографическая картина требует дифференциальной диагностики с эндометриомой, гемангиомой, первичным и метастатическим раком, а также следует дифференцировать спленоз и добавочную селезёнку между собой. В статье представлено два собственных клинических наблюдения спленоза и добавочной селезёнки, приведены эхограммы и данные МРТ, обсуждены причины затруднений в диагностике и ключевые критерии дифференциального диагноза, а также приведён обзор литературы по данной теме. На основании всего выше перечисленного сделан вывод, что в случае выявления объемного образования в малом тазу и при наличии в анамнезе данных об удалении или травме селезёнки не следует забывать о таком редком, но возможном варианте, как спленоз малого таза, а также помнить о возможном врождённом состоянии — добавочной эктопической селезёнке в малом тазу.

Ключевые слова: добавочная селезёнка, спленоз, диагностика, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Струпенёва У.А., Ефимова-Корзенева О.А., Ключникова Е.И. Диагностика добавочной селезёнки и спленоза малого таза: собственные наблюдения. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):83-88. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-83-88

Clinical cases of an accessory spleen in the pelvic and pelvic splenosis

U.A. Strupeneva¹, O.A. Efimova-Korzeneva², E.I. Kluchnikova³

¹Department of Radiation Diagnostics and Biomedical Imaging, St. Petersburg State Pediatric University, St. Petersburg, Russia

²Lahta Clinic, St. Petersburg, Russia

³Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Ulyana A. Strupeneva, klyaksa05_79@mail.ru.

Annotation. The article describes cases of diagnosis of an additional spleen in the pelvis and splenosis of the pelvis in women, detected by ultrasound, confirmed by MRI. The relevance of the publication of the presented observations is determined by the rarity of such localization of the spleen and splenosis in the pelvis and the low awareness of obstetricians and gynecologists, most often conducting ultrasound examination of pelvic organs, about this pathology. Cases of an accessory spleen and splenosis in the abdomen are known and written in the literature, while similar findings in the pelvis are, firstly, a rare find, and secondly, ultrasound examination in gynecology is carried out by obstetricians-gynecologists, who rarely meet with surgical pathology, thirdly, the echographic picture requires differential diagnosis with endometrioma, hemangioma, primary and metastatic cancer, and splenosis and accessory spleen should also be differentiated from each other. The article presents two of our own clinical cases of splenosis and accessory spleen with US and MRI data, discusses the reasons for difficulties in diagnosis and key criteria for differential diagnosis, and also includes a review of the literature on this topic. Based on all of the above, it was concluded

that should not forget about such a rare but possible diagnosis as pelvic splenosis, and also remember about a possible congenital condition – accessory spleen.

Keywords: accessory spleen, splenosis, diagnostics, ultrasound examination, magnetic resonance imaging.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Strupeneva U.A., Efimova-Korzeneva O.A., Kluchnikova E.I. Clinical cases of an accessory spleen in the pelvic and pelvic splenosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):83-88. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-83-88

Введение

Примерно у 10% населения, кроме нормально расположенной селезёнки, встречается добавочная селезёнка. Размер её варьируется от одного до нескольких сантиметров [1]. Спленоз — состояние, возникающее после травматического разрыва селезёнки или спленэктомии. Процесс диссеминации клеток селезёнки начинается в момент разрыва органа или выполнения спленэктомии, когда пульпа селезёнки попадает в брюшную полость и аутоотрапсантируется в эктопическом месте [2]. Такое эктопическое разрастание ткани селезёнки было впервые описано Н. Albrecht в 1896 г., а термин «спленоз» — введён J. Buchbinder и С. Likoffin в 1939 г [3]. Таким образом, добавочная селезёнка является врождённым состоянием, а спленоз — приобретённым. То есть спленоз является очагом регенерации ткани селезёнки, диссеминированной во время травмы и кровотечения в брюшную полость. Кроме контактного механизма возникновения спленоза, описаны гематогенный и лимфогенный пути, когда без повреждения диафрагмы развивается внутригрудной спленоз и спленоз головного мозга [4]. Типичными местами локализации спленоза являются серозная поверхность толстой кишки, большой сальник, брюшина, реже — печень, желудок, поджелудочная железа, грудная клетка, диафрагма, передняя брюшная стенка, ещё реже — почки, яичники и подкожная жировая ткань, опубликован случай локализации в головном мозге [2]. Очаги спленоза могут быть солитарными или множественными.

Спленикулус, или врождённая добавочная долька селезёнки, — это вариант нормальной анатомии, который может формироваться в результате нарушения эмбриогенеза на 5-6-й неделе беременности. Обычно она встречается в воротах селезёнки или вблизи хвоста поджелудочной железы, но могут также обнаруживаться в брыжейке тонкой кишки, большом сальнике, стенке желудка [5]. К редким вариантам расположения добавочной селезёнки относятся локации в малом тазу и в мошонке. Селезёнка первоначально формируется вблизи урогенитального гребня (место развития гонад). Из-за их близости во время развития гонады могут срастаться с тканью селезёнки и по мере их развития, опускаются через брюшную полость и перемещают за собой селезёночную ткань [6].

Если добавочная селезёнка располагается вблизи основного органа, то трудностей в диагностике, как правило, не возникает, но в случае редкого расположения, например, в малом тазу, сложности могут быть ввиду неосведомленности специалистов и редкой встречаемостью такой локализации с учётом того, что ультразвуковое исследование малого таза проводят очень часто акушеры-гинекологи, которые не всегда готовы увидеть в малом тазу «негинекологическую» патологию. Спленоз и добавочная селезёнка являются доброкачественными

состояниями и чаще всего не имеют клинических проявлений, но в редких случаях добавочная долька может быть причиной болей в брюшной полости или малом тазу при перекуте её сосудистой ножки. Учитывая доброкачественный и бессимптомный характер спленоза, а также появление регенераторных узлов спустя несколько лет/десятилетий после травмы достаточно непросто бывает его заподозрить. Кроме того, иногда клиническая симптоматика всё же может появиться в виде острого живота при абдоминальном расположении, кровохарканьем — при внутригрудном, и особую трудность в диагностике представляет спленоз, симулирующий первичное заболевание других органов (новообразования печени, яичника, кишечника) [2]. Сообщений о случаях тазового спленоза, данных о распространении спленоза на органы женской репродуктивной системы в виде солитарного спленоза яичников, маскирующего опухоль яичника или обширного тазового спленоза в отечественной литературе и в англоязычных журналах крайне мало [7]. В связи с существующими трудностями диагностики и редким вариантом локализации приводим собственное наблюдение добавочной дольки селезёнки в малом тазу (наблюдение 1) и спленоза малого таза (наблюдение 2).

Наблюдение 1

Пациентка, 40 лет, обратилась к гинекологу в связи с планируемым введением внутриматочного контрацептива.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза между задней поверхностью матки и правым яичником обнаружено округлое, солидное образование размерами 39×40×41 мм с выраженным кровотоком в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) и чётко визуализирующей сосудистой ножкой, содержащей вену и артерию (рис. 1–4).

На основании этого было сформулировано мнение о дистопированной селезёнке. Иных УЗ-данных о патологических объектах в брюшной полости и в малом тазу обнаружено не было. Отмечались обычные размеры, форма, структура и расположение обеих почек, поджелудочной железы, печени, селезёнки. Эхографических особенностей строения матки и обоих яичников не было. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате Voluson E8 конвексным и вагинальным датчиками. Для уточнения гипотезы о добавочной селезёнке, локализованной в малом тазу, пациентка была направлена на магнитно-резонансную томографию (МРТ). По данным МРТ сформулировано заключение о внеорганном интраперитонеальном образовании, расположенном кзади от матки (рис. 5, 6) с наличием сосудистой ножки (рис. 5), с интенсивным гетерогенным контрастированием в артериальную фазу сканирования (рис. 7), без вымывания контраста (рис. 8). МРТ-признаки гиперплазированной добавочной дольки селезенки тазовой локализации.

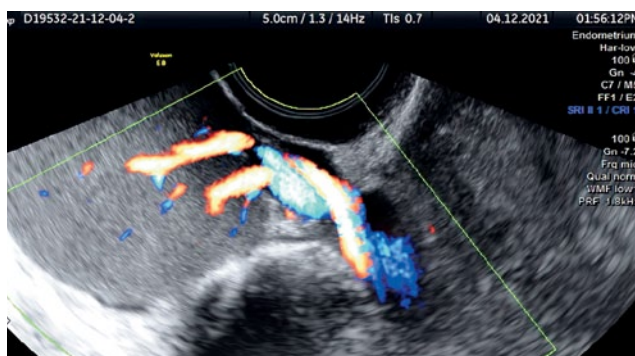


Рисунок 1. Эхограмма добавочной селезёнки с сосудистой ножкой в режиме ЦДК
Figure 1. Echogram of the accessory spleen with a vascular pedicle in color Doppler mapping mode



Рисунок 2. Эхограмма добавочной селезёнки (отмечена маркерами) и правого яичника (В-режим)
Figure 2. Echogram of the accessory spleen (marked with markers) and the right ovary (B-mode)

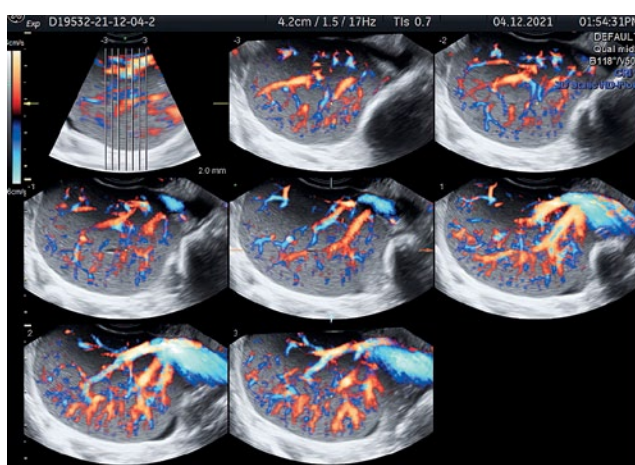


Рисунок 3. Эхограмма добавочной селезёнки (режим TUI)
Figure 3. Echogram of the accessory spleen (TUI mode)

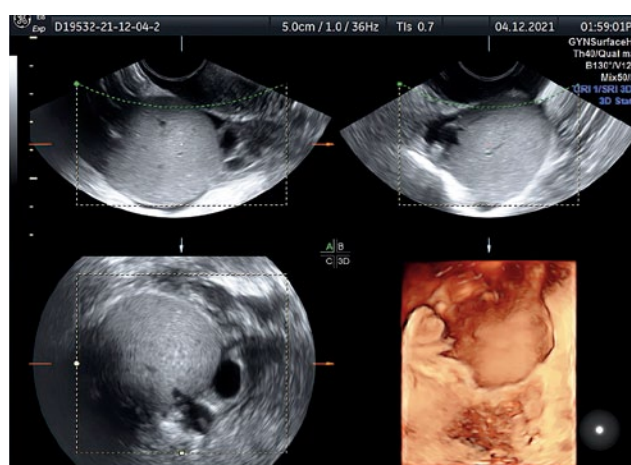


Рисунок 4. Эхограмма добавочной селезёнки (режим объёмной реконструкции)
Figure 4. Echogram of the accessory spleen (volumetric reconstruction mode)

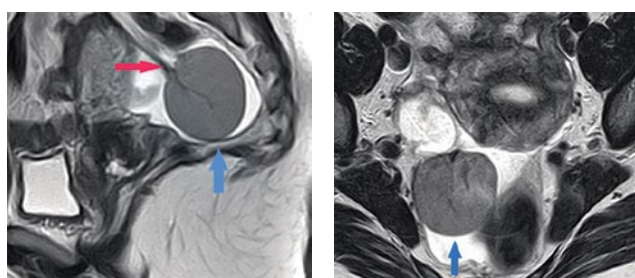


Рисунок 5.
МРТ-исследование:
добавочная доля
селезёнки (синяя стрелка)
в сагиттальной плоскости.
Сосудистая ножка добавочной
селезёнки (красная стрелка)
*Figure 5. MRI examination:
accessory lobule of the spleen
(blue arrow) in the sagittal
plane. Vascular pedicle of the
accessory spleen (red arrow)*

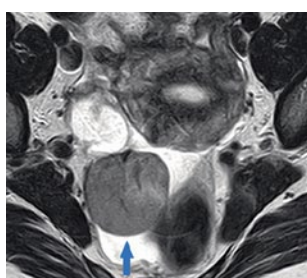


Рисунок 6.
МРТ-исследование:
добавочная доля
селезёнки в поперечной
плоскости (синяя стрелка)
*Figure 6. MRI examination:
accessory lobule of the spleen
in the transverse plane (blue
arrow)*

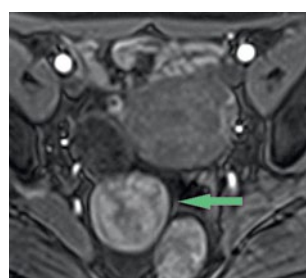


Рисунок 7.
МРТ-исследование:
типичное, для
селезёнки, «мозаичное»
контрастирование
в артериальную фазу
сканирования (зелёная
стрелка)
*Figure 7. MRI study: typical for
the spleen, "mosaic" contrast in
the arterial phase of scanning
(green arrow)*



Рисунок 8.
МРТ-исследование:
интенсивное гомогенное
контрастирование в
отсроченную фазу, без
вымывания в добавочной
доле селезёнки тазовой
локализации
*Figure 8. MRI study: intense
homogeneous contrast in the
delayed phase, without washout
in the additional lobe of the
spleen of the pelvic localization*

Наблюдение 2

Пациентка, 20 лет, обратилась к гинекологу для проведения планового осмотра и выбора метода контрацепции. Жалоб на момент осмотра не предъявляла. УЗИ проводилось на аппарате Voluson E10 с помощью вагинального датчика RIC 6-12-D. Рядом с правым яичником вплотную к нему (между яичником и маткой) выявлено

солидное образование размерами 17×19×14 мм с ровными стенками, без пристеночных разрастаний, с изоэхогенным содержимым и умеренным кровотоком внутри образования в режиме ЦДК (рис 9, 10).

Иных УЗ-особенностей органов малого таза обнаружено не было. Отмечались обычные размеры, форма, структура и расположение обеих почек, поджелудочной

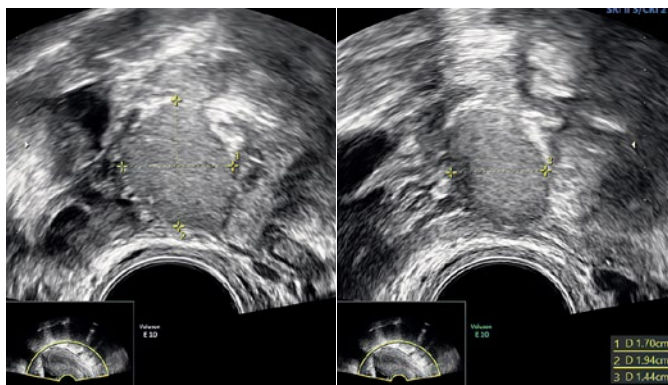


Рисунок 9. Эхограмма солидного образования малого таза с измерениями (три взаимоперпендикулярных размера): спленоз
 Figure 9. Echogram of a solid pelvic mass with measurements (three mutually perpendicular dimensions): splenosis

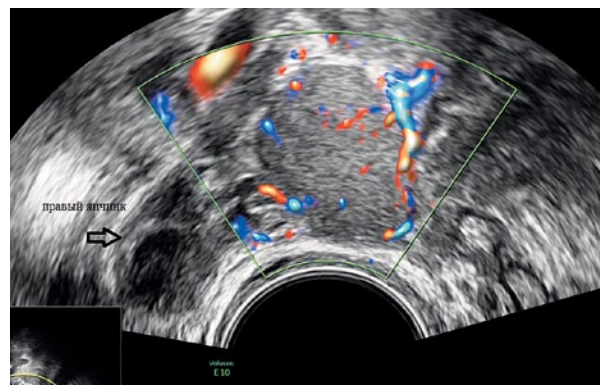


Рисунок 10. Эхограмма солидного образования малого таза: спленоз (режим ЦДК)
 Figure 10. Echogram of a solid pelvic mass: splenosis (CDC mode)

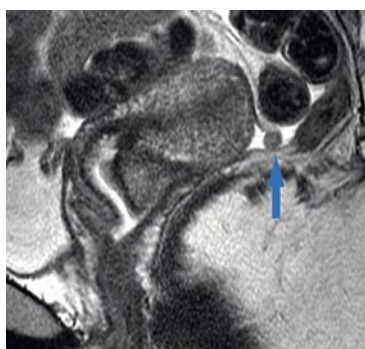


Рисунок 11. МРТ-исследование: очаг спленоза (синяя стрелка) позади матки, сагиттальная плоскость сканирования
 Figure 11. MRI study: focus of splenosis (blue arrow) behind the uterus, sagittal scanning plane



Рисунок 12. МРТ-исследование: второй очаг спленоза (синяя стрелка) в сагиттальной плоскости санирования
 Figure 12. MRI study: second focus of splenosis (blue arrow) in the sagittal plane of sanitation

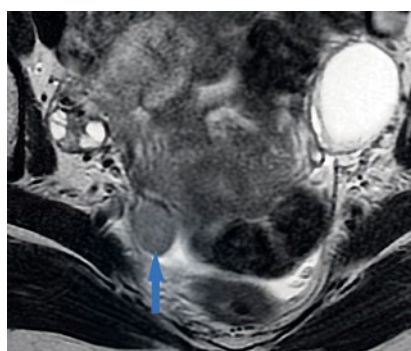


Рисунок 13. МРТ-исследование: очаг спленоза в аксиальной плоскости (синяя стрелка)
 Figure 13. MRI study: focus of splenosis in the axial plane (blue arrow)



Рисунок 14. МРТ-исследование: неоднородное интенсивное контрастирование очагов спленоза в артериальную фазу
 Figure 14. MRI study: heterogeneous intense contrasting of foci of splenosis in the arterial phase

железы, печени пациентки. Селезёнка в типичном месте не визуализирована. В возрасте 6 лет в связи с мононуклеозом пациентке была выполнена спленэктомия. В качестве предварительного диагноза высказана версия о спленозе. Для уточнения диагноза было рекомендовано проведение МРТ. По данным МРТ, позади матки визуализировалось два образования (рис. 11–13), без сосудистой ножки, с МР-характеристиками эквивалентными нормальной ткани селезёнки (рис. 14). С учётом анамнеза пациентки, данных УЗИ и МРТ, был сформулирован диагноз «Спленоз малого таза (два очага)».

Обсуждение

Представленные выше случаи являются доказательством и клиническим примером диагностики редкой локализации добавочной селезёнки и спленоза в малом тазу. При изучении публикаций по этой теме выяснилось, что единой классификации эктопичной ткани селезёнки не существует. Также в отечественной и зарубежной литературе очень мало публикаций, посвящённых спленозу яичников. Случайно выявленные очаги спленоза могут ошибочно быть приняты в качестве первичного опухолевого процесса или расценены как результат метастазирования различных опухолей [8–12]. В связи с этим спленоз должен быть включён в дифференциальный диагностический ряд состояний при новообразованиях у пациенток после хирургического удаления или травмы селезёнки. Тазовый спленоз следует дифференцировать с эндометриомой, гемангиомой, первичным и метастатическим раком. Также следует дифференцировать его от эктопической добавочной селезёнки, которая в отличие от спленоза является врождённым состоянием и имеет ворота с сосудистой ножкой из бассейна селезёночной артерии, тогда как при спленозе имеет место сквозной тип кровоснабжения, то есть сосуды проникают непосредственно через капсулу органа по всей поверхности образования.

Вследствие того, что чаще всего пациенты не предъявляют жалоб, диагностика этих состояний чаще всего является случайной при проведении УЗИ или МРТ. При эхографии визуализируется гипоехогенное или изоэхогенное образование с чёткими ровными контурами, по эхоструктуре аналогичное ткани селезёнки, с артериальными и венозными сосудами в режиме ЦДК. В описанном нами наблюдении №2 было выявлено только одно образование ввиду небольших размеров второго очага. Оно располагалось вплотную к правому яичнику, поэтому, если расценивать его как образование яичника по системе O-RADS (солидное образование с гладким наружным контуром, не дающее акустических теней, с умеренным кровотоком в режиме ЦДК при отсутствии асцита) у пациентки, относится к группе O-RADS-4, что требует консультации онколога. Проведение МРТ-исследования, позволяющего идентифицировать солидные образования, имеющие МР-характеристики, сходные с нормальной стромой селезёнки, с интенсивным неоднородным ранним контрастированием, свидетельствует о наличии спленоза. Следовательно, при отсутствии других патологических изменений и жалоб этот факт позволяет ограничиться лишь констатацией факта данной особенности. Также следует отметить схожесть эхографической картины спленоза с эндометриодной кистой. Режим ЦДК позволяет их идентифицировать. Эндометриомы аваскулярны, а при спленозе отмечается сквозной кровоток.

Заключение

Таким образом, в случае выявления объёмного образования в малом тазу и при наличии в анамнезе данных об удалении или травме селезёнки не следует забывать о таком редком, но возможном варианте как спленоз малого таза, а также помнить о возможном врождённом состоянии (добавочной эктопической селезёнке в малом тазу).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Райнс С., МакНиколас М., Юстейс С. *Анатомия человека при лучевых исследованиях*. Пер. с англ. Под ред. Труфанова Г.Е. М.: МЕДпресс-информ; 2009.
Ryan S, McNicholas M, Eustace S. *Anatomy for Diagnostic Imaging*. Moscow: MEDpress-inform; 2009. (In Russ.)
2. Губергриц Н.Б., Zubov A.D., Borodiy K.N., Mozhyna T.L. Спленоз: пути неизвестности или шаг через существующие предосторожности (часть II). *Медицинская визуализация*. 2021;25(1):80-93.
Gubergits N.B., Zubov A.D., Borodiy K.N., Mozhyna T.L. Splenosis: fetters of the unknown or step through existing precautions (part II). *Medical Visualization*. 2021;25(1):80-93. (In Russ.)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-925>
3. Buchbinder JH, Lipkoff CJ. Splenosis: multiple peritoneal splenic implants following abdominal injury. *Surgery*. 1939;6(6):927-934.
4. Зиновьев А.В., Крючкова О.В., Маркина Н.Ю. Образование в области левого подреберья – спленоз. *Доказательная гастроэнтерология*. 2013;2(4):58-62.
Zinov'ev A.V., Kriuchkova O.V., Markina N.Yu. The formation of a tissue mass in the left hypochondrium region. *Russia journal of evidence-based gastroenterology*. 2013;2(4):58-62. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 21537957 EDN: SDIEVP
5. Bajwa SA, Kasi A. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Accessory Spleen. [Updated 2023 Jul 17]. In: *StatPearls* [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2023. (accessed on June 07, 2023)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519040/>
6. Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Хасанов А.Г., Тимербулатов М.В., Каюмов Ф.А., и др. Спленоз в хирургической практике. *Анналы хирургической гепатологии*. 2007;12(1):90-95.
Timerbulatov V.M., Fayazov R.R., Hasanov A.G., Timerbulatov M.V., Kayumov F.A., et al. Splenosis in surgical practice. *Annals of HPB surgery*. 2007;12(1):90-95. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 11744328 EDN: JXAARF
7. Karpathiou G, Chauleur C, Mehdi A, Peoc'h M. Splenic tissue in the ovary: Splenosis, accessory spleen or spleno-gonadal fusion? *Pathol Res Pract*. 2019;215(9):152546.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152546>
8. Долбов А.Л., Богомолов О.А., Школьник М.И., Станжевский А.А., Иванова А.А. Особенности диагностики и лечения больного раком правой почки в сочетании с диссеминированным абдоминальным и забрюшинным спленозом. *Вопросы онкологии*. 2018;64(4):533-538.
Bogomolov O, Shkolnik M, Stanzhevskiy A, Ivanova A,

- Dolbov A. Features of diagnosis and treatment of a patient with cancer of the right kidney in combination with disseminated abdominal and retroperitoneal splenosis. *Voprosy onkologii = Problems in oncology*. 2018;64(4):533-538. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-4-533-538>
9. Строкін К.Н., Чemezov С.В. Эктопическая ткань селезенки после перенесенной спленэктомии (случай из практики). *Оренбургский медицинский вестник*. 2017;5(2):50-51. Strokin K.N., Chemezov S.V. Ectopic spleen tissue after undergoing splenectomy (case study). *Orenburgskii meditsinskii vestnik*. 2017;5(2):50-51. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29365069 EDN: YSPMNH
10. Short NJ, Hayes TG, Bhargava P. Intra-abdominal splenosis mimicking metastatic cancer. *Am J Med Sci*. 2011;341(3):246-9. <https://doi.org/10.1097/maj.0b013e318202893f>
11. Зубов А.Д., Литвин А.А., Губергриц Н.Б., Черняева Ю.В., Ушакова А.Ю. Прогрессирующий множественный спленоз: обзор литературы и собственное наблюдение. *Вестник Балтийского федерального университета имени И. Канта*. 2020;(4):104-117. Zubov A.D., Litvin A.A., Gubergrits N.B., Chernyaeva YU.V., Ushakova A.YU. The progressing multiple splenosis: paper review and own observation. *Vestnik IKBFU. Natural and medical sciences*. 2020;(4):104-117. (In Russ.) eLIBRARY ID: 44392372 EDN: SWJLLL
12. Smoot T, Revels J, Soliman M, Liu P, Menias CO, et al. Abdominal and pelvic splenosis: atypical findings, pitfalls, and mimics. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47(3):923-947. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03402-3>

Информация об авторах

Струпенёва Ульяна Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии, Санкт-Петербург, Россия; klyaksa05_79@mail.ru.

Ефимова-Корзенева Олеся Аркадьевна, врач ультразвуковой диагностики, врач акушер-гинеколог в Lahta Clinic, Санкт-Петербург, Россия; olesyakorzeneva@yandex.ru.

Ключникова Екатерина Игоревна, врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии Ленинградской областной клинической больницы, Санкт-Петербург, Россия; kata.kluch@gmail.com.

Вклад авторов

У.А. Струпенева — разработка дизайна статьи, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

О.А. Ефимова-Корзенева и Е.И. Ключникова — получение и анализ данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Ulyana A. Strupeneva, associate professor of the Department of Radiation Diagnostics and Biomedical Imaging, St. Petersburg State Pediatric University, St. Petersburg, Russia; klyaksa05_79@mail.ru.

Olesia A. Efimova-Korzeneva, ultrasound diagnostician, obstetrician-gynecologist in Lahta Clinic, St. Petersburg, Russia; olesyakorzeneva@yandex.ru.

Ekaterina I. Kluchnikova, radiologist of the Department of Magnetic Resonance Imaging Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia; kata.kluch@gmail.com.

Authors' contribution

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

O.A. Efimova-Korzeneva, E.I. Kluchnikova — obtaining and analysis of the data.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 30.08.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 25.09.2023

Принята к публикации / Accepted: 25.09.2023

Клинический случай
УДК 618.33-077
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-89-95>

Клиническое наблюдение ранней пренатальной диагностики венечной гипоспадии

С.А. Тё¹, О.С. Туркина²

¹Центр иммунологии и репродукции, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Сергей Александрович Тё, ser-tyo@yandex.ru.

Аннотация. Гипоспадия является одним из самых распространённых врождённых пороков развития мужских наружных половых органов и уретры, основным проявлением которой является дистопия меатуса. Отмечается неуклонный рост частоты её встречаемости во многих странах мира. Гипоспадия имеет различные формы выраженности, что значительно влияет на тактику ведения пациента, объём оперативного лечения и дальнейший прогноз для жизни мальчика. В статье представлено описание случая ранней пренатальной диагностики венечной формы гипоспадии у плода в сроке 15 недель гестации, с последующей постнатальной верификацией диагноза. Показаны возможности эхографии в раннем выявлении дистальных форм гипоспадии с использованием комплексного подхода в оценке наружных половых органов у плода мужского пола. Данный комплекс маркеров гипоспадии включает в себя оценку размеров полового члена, наличие искривления его тела, особенности формы головки пениса и наличие признаков расщепления крайней плоти, которые проявляются её закруглением. Продемонстрирована неэффективность давно используемого признака «тюльпана» для ранней диагностики дистальных форм гипоспадии. Проведено сравнение эхографической картины строения половых органов в норме и при гипоспадии в 12 и 15 недель беременности.

Ключевые слова: плод, гипоспадия, ультразвуковая пренатальная диагностика, НИПТ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Тё С.А., Туркина О.С. Клиническое наблюдение ранней пренатальной диагностики венечной гипоспадии. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):89-95. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-89-95.

Clinical observation of early prenatal diagnosis of the coronary of hypospadias

S.A. Tyo¹, O.S. Turkina²

¹Immunology and Reproduction Center, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Sergey A. Tyo, ser-tyo@yandex.ru.

Abstract. Hypospadias is one of the most common congenital malformations of the male external genitalia and urethra, the main manifestation of which is meatus dystopia. There is a steady increase in the frequency of its occurrence in many countries of the world. Hypospadias have various forms of severity, which significantly affects the patient's management tactics, the volume of surgical treatment and the further prognosis for the boy's life. The article describes a case of early prenatal diagnosis of the coronary form of hypospadias in the fetus at 15 weeks of gestation, followed by postnatal verification of the diagnosis. The possibilities of echography in the early detection of distal forms of hypospadias using an integrated approach in the assessment of external genitalia in a male fetus are shown. This complex of hypospadias markers includes an assessment of the size of the penis, the presence of a curvature of its body, the shape of the head of the penis and the presence of signs of cleavage of the foreskin, which are manifested by its rounding. The ineffectiveness of the long-used "tulip" sign for the early diagnosis of distal forms of hypospadias has been demonstrated. The comparison of the echographic picture of the structure of the genitals in normal and hypospadias at 12 and 15 weeks of pregnancy was carried out.

Keywords: fetus, hypospadias, ultrasound, prenatal diagnosis, NIPT.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Tyo S.A., Turkina O.S. Clinical observation of early prenatal diagnosis of the coronary of hypospadias. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):89-95. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-89-95.

Введение

Гипоспадия (от греч. *hypo* (под, внизу) и *spadon* (расщелина, трещина; син. нижняя расщелина мочеиспускательного канала) — наиболее распространённый врождённый порок развития мужских наружных половых органов и уретры, основным проявлением которого является дистопия наружного отверстия уретры на вентральную поверхность полового члена в сочетании с его искривлением, расщеплением головки и крайней плоти с избытком кожи на дорзальной и дефицитом на вентральной поверхности с формированием «капюшона» или «фартука», приводящий к нарушению процесса мочеиспускания, дисфункции половой сферы, бесплодию, а также к психическим нарушениям [1, 2, 3].

Частота встречаемости гипоспадии — 0,2–4,1 случаев на 1000 новорождённых мальчиков, при этом отмечается значительный прирост данного показателя за последние годы [4].

Гипоспадия — полиэтиологичное заболевание. К ведущим причинам её возникновения относятся различные генетические дефекты, влияние некоторых химических веществ, в том числе и лекарственных препаратов, принимаемых беременной на ранних сроках. Также отмечено и влияние различных экологических факторов на увеличение частоты гипоспадии в отдельных популяциях [1, 5–8].

Основным патогенетическим механизмом в формировании гипоспадии является снижение уровня активного метаболита Т-DHT (дигидротестостерон), необходимого для развития наружных половых органов, вследствие дефицита альфа-редуктазы. Также имеет значение и наличие функциональных андрогенных рецепторов. Однако эти механизмы не объясняют возникновение легких и средних форм¹ [1].

¹ Сайёдов К.М. Выбор метода хирургического лечения проксимальной гипоспадии у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2014. 24с.

В настоящее время используется несколько классификаций, но все они основаны на уровне расположения дистопированного меатуса и не имеют принципиального различия (рис. 1).

Ещё в конце 70-х гг. было отмечено, что гипоспадия, как правило, встречается в изолированном варианте, но до 40% детей имело различные сопутствующие урогенитальные аномалии, а у 7–10% выявляются экстрагенитальные пороки развития [9].

Чаше гипоспадия сочетается с крипторхизмом, паховыми грыжами, аномалиями верхних мочевыводящих путей, аноректальными пороками развития, врождёнными пороками сердца и расщелинами лица [4, 10].

Актуальность пренатальной диагностики гипоспадии доказана и результатами поиска в международном классификаторе наследственных синдромов и ассоциаций (ОМIM), который выдаёт более 300 различных синдромов и генных мутаций, в клиническое ядро которых входит гипоспадия, что подтверждает полиэтиологичность этого порока.

Также описаны и случаи семейной формы гипоспадии с аутосомно-доминантным или X-сцепленным типом наследования. В таких семьях риск развития гипоспадии у последующих детей составляет 14%. У 4–10% отцов мальчиков с гипоспадией отмечался аналогичный порок развития [11].

Одно из первых описаний пренатальной диагностики гипоспадии было представлено Hogdall С. в 1989 г. У плода с синдромом Опица в 19–20 недель было выявлено сочетание гипертелоризма с укорочением и искривлением полового члена [12].

Обзор литературы показывает, что пренатальная диагностика гипоспадии используется давно и достаточно успешно, но чаще всего это возможно после 20 недель, а большая часть из представленных случаев выявлена в III триместре беременности. Тем не менее уже в середине

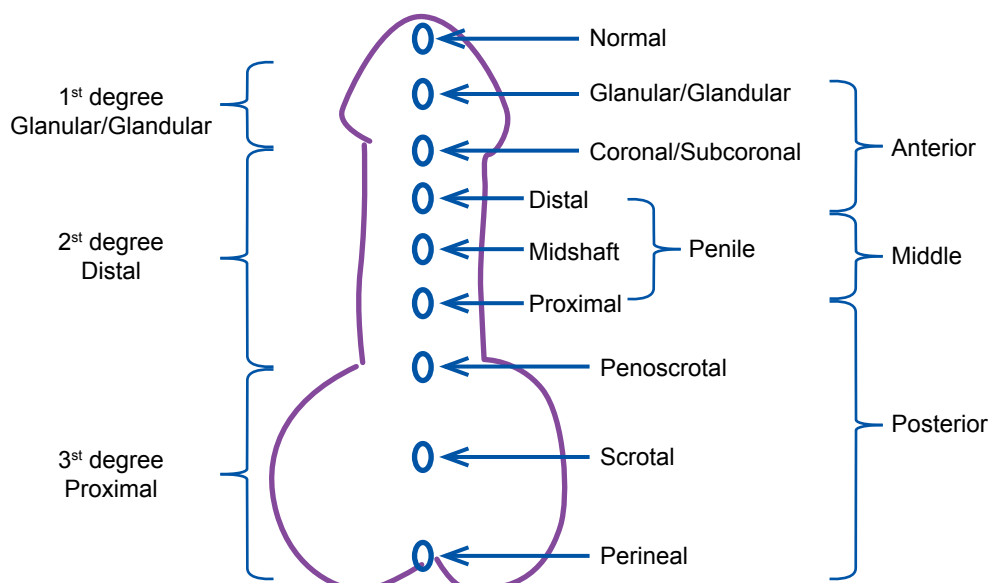


Рисунок 1. Классификация гипоспадии [6]
Figure 1. Classification of hypospadias [6]

90-х гг. ряд публикаций был посвящён диагностике гипоспадии в начале II триместра [13, 14].

Приводим описание собственного клинического наблюдения пренатальной диагностики венечной гипоспадии в 15 недель беременности.

Материалы и методы

Беременная Е., 37 лет, 7-я беременность, 2 родов, 4 аборта. Супруги здоровы, семейный анамнез не отягощён, брак неродственный, профессиональных вредностей не имеют, старшие дети здоровы. По результатам комбинированного скрининга I триместра, который пациентка проходила в регламентированные сроки в КАОП по месту жительства, риски хромосомных аномалий у плода и других осложнений беременности низкие, анатомических особенностей и признаков врождённых пороков развития у плода выявлено не было, парафетальные структуры без особенностей. Предварительно был определён пол (женский). С учётом возраста пациентка самостоятельно решила дополнить результаты комбинированного скрининга I триместра проведением неинвазивного пренатального теста (НИПТ), по результатам

которого был определён мужской пол, а риск синдрома Клайнфельтера оказался высоким, что и послужило поводом обратиться для внепланового ультразвукового исследования в сроке 15 недель беременности, прежде всего «для уточнения пола».

Ультразвуковое исследование проведено на аппарате Accuvix-A30 (Самсунг Медисон) с использованием трансабдоминального объёмного конвексного датчика V 4-8.

Результаты

При ультразвуковом исследовании обнаружен один живой плод мужского пола. Фетометрические показатели соответствовали гестационной норме. Плацента и пуповина без особенностей. Околоплодные воды в норме. Строение наружных половых органов соответствовало мужскому полу, но имело определённые особенности, не характерные для такого срока беременности по причине искривления и укорочения полового члена, а также близкого расположения его вентральной поверхности к мошонке (рис. 2, 3, 4, 5). Признаков других анатомических особенностей и пороков развития у плода выявлено не было.



Рисунок 2. Беременность, 15 недель. Наружные половые органы плода мужского пола с венечной гипоспадии (сагиттальный срез)
Figure 2. Pregnancy, 15 weeks. External genitalia of a male fetus with a coronal of hypospadias (sagittal section)



Рисунок 3. Беременность, 15 недель. Наружные половые органы плода мужского пола в норме (сагиттальный срез)
Figure 3. Pregnancy, 15 weeks. The external genitalia of the male fetus are normal (sagittal section)



Рисунок 4. Беременность, 15 недель. Наружные половые органы плода мужского пола с венечной гипоспадии (аксиальный срез)
Figure 4. Pregnancy, 15 weeks. External genitalia of a male fetus with a coronal of hypospadias (axial section)



Рисунок 5. Беременность, 15 недель. Наружные половые органы плода мужского пола в норме (аксиальный срез)
Figure 5. Pregnancy, 15 weeks. The external genitalia of the male fetus are normal (axial section)



Рисунок 6. Наружные половые органы новорождённого с венечной гипоспадии (вид сбоку)

Figure 6. External genitalia of a newborn with a coronal of hypospadias (side view)

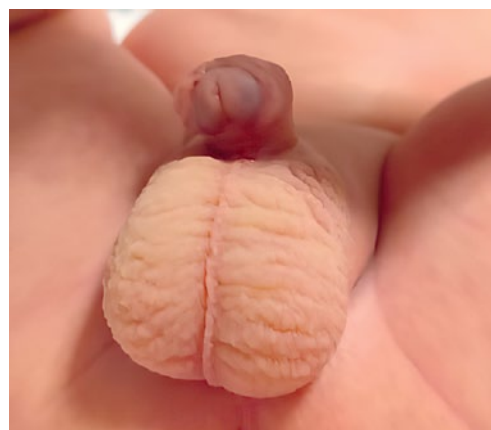


Рисунок 7. Наружные половые органы новорождённого с венечной гипоспадии (вид снизу)

Figure 7. External genitalia of a newborn with a coronal of hypospadias (bottom view)

На основании обнаруженных изменений был предположен передний (дистальный) или средний (среднеполовой) вариант гипоспадии с исключением крайне тяжёлых задних форм. С родителями были обсуждены такие основные моменты, как вероятностный характер ультразвукового заключения с учётом срока гестации и особенностей строения наружных половых органов, дальнейшая последовательность необходимых диагностических мероприятий и прогноз при подтверждении диагноза.

В первую очередь с учётом высокого риска синдрома Клайнфельтера, по результатам НИПТ, и выявленные эхографические особенности строения наружных половых органов у плода мужского пола была рекомендована консультация генетика для решения вопроса о проведении инвазивной пренатальной диагностики.

В 16–17 недель беременности был проведён амниоцентез с последующим цитогенетическим исследованием и хромосомным микроматричным анализом (ХМА). Кариотип плода — 46, XY. При ХМА хромосомная патология не выявлена.

Далее планировалось контрольное ультразвуковое исследование в регламентированные сроки скрининга II триместра беременности и после 30 недель для подтверждения и оценки характера, ранее выявленных изменений, для более точной визуализации наружного отверстия уретры, попытке проследить её ход и зафиксировать момент мочеиспускания, но пациентка продолжила наблюдение по месту жительства. При патронаже по телефону, со слов пациентки, при проведении последующих УЗИ предварительный диагноз не был подтверждён, но и не был опровергнут.

В доношенном сроке произошли самопроизвольные домашние роды через естественные родовые пути. Родился живой мальчик массой 3600 г, длиной 53 см, с признаками венечной гипоспадии (рис. 6, 7).

Обсуждение

Одним из основных эхографических маркеров гипоспадии является давно известный признак «тюльпана», степень выраженности которого коррелирует с тяжестью её формы. Впервые этот признак был предложен Meizner I. в 2002 г. В данной работе описаны семь

случаев пренатальной диагностики гипоспадии, в шести из которых выявлена пенискоротальная форма. Во всех из них определялась специфическая ультразвуковая картина наружных половых органов в форме, напоминающей цветок тюльпана, который был образован вентрально изогнутым пенисом, расположенным между двумя складками мошонки [15]. Стоит отметить, что данный признак не всегда является единственным и патогномичным для гипоспадии, а учитывая многообразие её классификационных форм и широту анатомических проявлений данного порока, при оценке наружных половых органов плода мужского пола возникает необходимость в более детальном их эхографическом изучении. К ультразвуковым маркерам гипоспадии следует отнести форму и степень искривления полового члена, его размеры, строение головки и крайней плоти.

В данном клиническом наблюдении представлена венечная гипоспадия, при которой меатус располагается в области венечной борозды головки полового члена. Искривление полового члена при данной форме наблюдается достаточно редко, тем не менее уже в 15 недель оно отмечалось в сочетании с его укорочением. Еще одним из внешних проявлений гипоспадии является расщепление крайней плоти, за счёт чего головка полового члена приобретает закругленную форму (рис. 8) в отличие от заостренной формы при нормально сформированной крайней плоти (рис. 9), что и было зафиксировано в данном случае.

Активное использование в пренатальной эхографии трёхмерных технологий нашло применение и в диагностике гипоспадии. Большинство исследователей, проводивших сравнительный анализ двухмерной эхографии с трёхмерной реконструкцией наружных половых органов при гипоспадии, отмечает целый ряд преимуществ, в частности улучшение детализации взаиморасположения мошонки и полового члена, возможность корректного измерения гипоплазированного полового члена при его аномальном положении, наглядность демонстрации выявленных изменений для родителей и детских хирургов. При этом стоит отметить, что эти возможности представлены во второй половине беременности и при тяжёлых задних формах гипоспадии [16, 17].

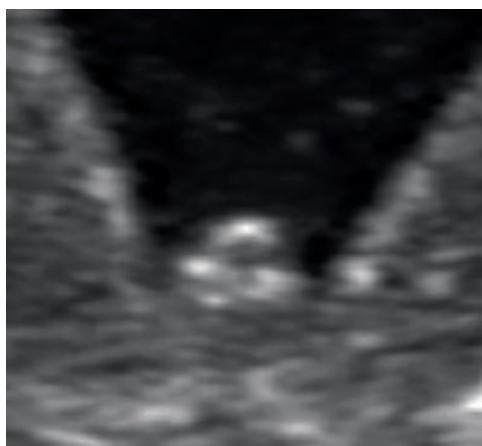


Рисунок 8. Беременность, 15 недель. Закругленная головка полового члена с расщеплением крайней плоти при венечной гипоспадии
Figure 8. Pregnancy, 15 weeks. Rounded head of the penis with splitting the foreskin with coronary hypospadias



Рисунок 9. Беременность, 15 недель. Заостренная форма головки при отсутствии расщепления крайней плоти
Figure 9. Pregnancy, 15 weeks. The pointed shape of the head without splitting the foreskin



Рисунок 10. Беременность, 15 недель. Туловище плода и нижние конечности в режиме трехмерной эхографии
Figure 10. Pregnancy, 15 weeks. Fetal trunk and lower limbs in three-dimensional echography mode



Рисунок 11. Беременность, 12 недель. Половой бугорок у плода мужского пола
Figure 11. Pregnancy, 12 weeks. Genital tubercle in a male fetus



Рисунок 12. Беременность, 12 недель. Половой бугорок у плода женского пола
Figure 12. Pregnancy, 12 weeks. Genital tubercle in a female fetus

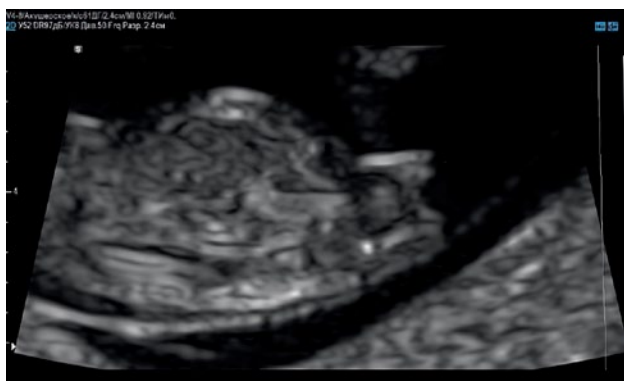


Рисунок 13. Беременность, 12 недель. Половой бугорок у плода мужского пола с гипоспадией
Figure 13. Pregnancy, 12 weeks. Genital tubercle in a male fetus with hypospadias

В данном случае не представилась возможность провести подобный сравнительный анализ, так как возникли пространственные затруднения в получение адекватного трёхмерного изображения области промежности и наружных половых органов плода (рис. 10).

Представленный случай также демонстрирует и другие аспекты пренатальной диагностики гипоспадии. Впервые, уже более 20 лет известна методика определения пола плода в конце I триместра беременности по углу наклона полового бугорка в средне-сагиттальной плоскости (рис. 11, 12) и чем ближе к 13 неделям, тем это будет точнее [18].

У данной пациентки на скрининге I триместра было высказано предположение о принадлежности плода к женскому полу, что не нашло дальнейшего подтверждения. Исходя из механизма формирования данного порока развития, вероятно, что большинство мальчиков с гипоспадией в конце I триместра будут иметь строение полового бугорка, аналогичное с плодами женского пола (рис. 13).

Во-вторых, в последние годы отмечается всё больший интерес к НИПТ среди врачей и среди пациентов. Ситуации, когда беременные будут обращаться с результатами данного анализа, а ультразвуковая картина строения наружных половых органов будет отличаться, станут возникать чаще. Поэтому с учётом высокой частоты встречаемости гипоспадии имеет смысл подобные случаи не рассматривать со точки зрения ранее ошибочного определения пола плода, а направить свои профессиональные усилия для выявления или исключения гипоспадии.

Заключение

При возрастающей популяционной частоте гипоспадии и многообразии её форм врач пренатальной диагностики достаточно регулярно может сталкиваться в своей практической деятельности с данным пороком развития. При этом особая эхографическая картина наружных половых органов плода может вызывать трудности определения половой принадлежности, особенно в конце I и начале II триместров беременности. Поэтому мы рекомендуем не концентрироваться на признаке «тюльпана», а обращать внимание на размеры полового члена, наличие его искривления и эхографической картине строения головки и крайней плоти.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Зоркин С.Н., Коварский С.Л., Меновщикова Л.Б., А.К. Файзулин и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с гипоспадией. 2015. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Zorkin S.N., Kovarskii S.L., Menovshchikova L.B., A.K. Faizulin et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s gipospadiiei*. 2015. (In Russ.)
2. Холов Ш.И., Курбанов У.А., Давлатов А.А., Джанобилова С.М., Саидов И.С. Современное состояние проблемы лечения больных с гипоспадией. *Вестник Авиценны*. 2017;19(2):254-260. Holov Sh.I., Kurbanov U.A., Davlatov A.A., Dzhanobilova S.M., Saidov I.S. Modern state of the problem of treatment of patients with hypospadias. *Avicenna bulletin*. 2017;19(2):254-260. (In Russ.) <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-2-254-260>
3. van der Horst HJ, de Wall LL. Hypospadias, all there is to know. *Eur J Pediatr*. 2017;176(4):435-441. Erratum in: *Eur J Pediatr*. 2017;176(10):1443. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2864-5>
4. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Sparks TN. Hypospadias. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(5):B18-B20. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.045>
5. Raghavan R, Romano ME, Karagas MR, Penna FJ. Pharmacologic and Environmental Endocrine Disruptors in the Pathogenesis of Hypospadias: a Review. *Curr Environ Health Rep*. 2018;5(4):499-511. <https://doi.org/10.1007/s40572-018-0214-z>
6. Chen MJ, Macias CG, Gunn SK, Dietrich JE, Roth DR, et al. Intrauterine growth restriction and hypospadias: is there a connection? *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):20. <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2014-20>
7. Mattiske DM, Pask AJ. Endocrine disrupting chemicals in the pathogenesis of hypospadias; developmental and toxicological perspectives. *Curr Res Toxicol*. 2021;2:179-191. <https://doi.org/10.1016/j.crttox.2021.03.004>
8. Gaspari L, Tessier B, Paris F, Bergougnoux A, Hamamah S, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and Disorders of Penile Development in Humans. *Sex Dev*. 2021;15(1-3):213-228. <https://doi.org/10.1159/000517157>
9. Shima H, Ikoma F, Terakawa T, Satoh Y, Nagata H, et al. Developmental anomalies associated with hypospadias. *J Urol*. 1979;122(5):619-21. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)56527-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)56527-1)
10. Wu WH, Chuang JH, Ting YC, Lee SY, Hsieh CS. Developmental anomalies and disabilities associated with hypospadias. *J Urol*. 2002;168(1):229-32. PMID: 12050549.
11. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) MIM Number: 300633 Hypospadias 1, X-linked; HYPSP1. Johns Hopkins University, Baltimore, MD2019.
12. Hogdall C, Siegel-Bartelt J, Toi A, Ritchie S. Prenatal diagnosis of Opitz (BBB) syndrome in the second trimester by ultrasound detection of hypospadias and hypertelorism. *Prenat Diagn*. 1989;9(11):783-93. <https://doi.org/10.1002/pd.1970091107>
13. Bronshtein M, Riechler A, Zimmer EZ. Prenatal sonographic signs of possible fetal genital anomalies. *Prenat Diagn*.

- 1995;15(3):215-9.
<https://doi.org/10.1002/pd.1970150303>
14. Sides D, Goldstein RB, Baskin L, Kleiner BC. Prenatal diagnosis of hypospadias. *J Ultrasound Med.* 1996;15(11):741-6.
<https://doi.org/10.7863/jum.1996.15.11.741>
15. Meizner I, Mashiach R, Shalev J, Efrat Z, Feldberg D. The 'tulip sign': a sonographic clue for in-utero diagnosis of severe hypospadias. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(3):250-3.
<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00648.x>
16. Исхаков, М.М., Потолова Е.В., Копытова Е.И. Пренатальные ультразвуковые проявления гипоспадии во второй половине беременности при использовании технологической объемной эхографии. *Пренатальная диагностика.* 2014;13(1):39-44.
- Iskhakov M.M., Tolkova E.V., Kopytova E.I. Prenatal ultrasound manifestation of hypospadias during the second half of pregnancy using volume ultrasound. *Prenatal diagnostics.* 2014;13(1):39-44. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 22597896
17. Li X, Liu A, Zhang Z, An X, Wang S. Prenatal diagnosis of hypospadias with 2-dimensional and 3-dimensional ultrasonography. *Sci Rep.* 2019;9(1):8662.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-45221-z>
18. Efrat Z, Akinfenwa OO, Nicolaides KH. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(5):305-7.
<https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1999.13050305.x>

Информация об авторах

Сергей Александрович Тё, врач ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии, кандидат медицинских наук, Центр иммунологии и репродукции, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8248-7702>, ser-tyo@yandex.ru.

Ольга Святославовна Туркина, кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3710-9758>; prosto_tak05@mail.ru.

Вклад авторов

С.А. Тё — получение и анализ данных, написание текста рукописи.

О.С. Туркина — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Sergey A. Tyo, ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology, candidate of sciences in medicine, Immunology and Reproduction Center, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8248-7702>, ser-tyo@yandex.ru.

Olga S. Turkina, p.h.d., associate professor, department of normal physiology, First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3710-9758>; prosto_tak05@mail.ru.

Authors' contribution

S.A. Tyo — obtaining and analyzing of the data, writing the text of the manuscript.

O.S. Turkina — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 02.08.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 28.09.2023

Принята к публикации / Accepted: 28.09.2023

Обзор
УДК 616.89:616.1/9
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-96-107>

10 мифов о психосоматике

В.А. Солдаткин, С.В. Солдаткина

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

Автор, ответственный за переписку: Виктор Александрович Солдаткин, sva-rostov@mail.ru.

Аннотация. Статья посвящена актуальным проблемам психосоматической медицины. Обсуждаются распространённые мифы, согласно которым известно 7 психосоматических заболеваний (ограничительная трактовка), либо, напротив, все заболевания человека являются психосоматическими (расширительная трактовка). Приведены современная классификация психосоматических расстройств, данные о предрасположенности к ним, освещены основные концепции патогенеза. Уделено внимание основным формам соматоформных расстройств, органических неврозов, нозогений, освещена проблема ипохондрии. Уделено внимание необходимости комплексного подхода к терапии психосоматических расстройств, включающего воздействие как на психический, так и на соматический компоненты. Приведены требования к психофармакологическим препаратам, используемым в психосоматической медицине, сделан акцент на принцип «минимальной достаточности», требующий применения в психосоматике малых доз безопасных препаратов, обладающих потенциалом коррекции выявленных психических нарушений. Представлены основные нелекарственные методы, направленные на коррекцию психосоматических расстройств. Авторы убеждены, что в сфере психосоматики шансы на успешную диагностику и терапию дает концепция «встречного движения» — междисциплинарного взаимодействия психиатров и интернистов, сутью которой является насущная необходимость междисциплинарного взаимодействия психиатров и интернистов, увеличивающего шансы на успешное оказание помощи в столь сложной и насыщенной мифами сфере, как психосоматика.

Ключевые слова: психосоматика, соматоформные расстройства, нозогении, ипохондрия, коэнестезиопатия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Солдаткин В.А., Солдаткина С.В. 10 мифов о психосоматике. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):96-107. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-96-107

10 Myths about Psychosomatics

V.A. Soldatkin, S.V. Soldatkina

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

Corresponding author: Victor A. Soldatkin, sva-rostov@mail.ru.

Abstract. This article is devoted to the actual problems of psychosomatic medicine. Common myths are discussed, according to which only 7 psychosomatic diseases are known (restrictive interpretation), or alternatively, all human diseases are psychosomatic (expansive interpretation). The article presents a modern classification of psychosomatic disorders, information on predisposition to them, and highlights the main concepts of pathogenesis. Attention is devoted to the main forms of somatoform disorders, organic neuroses, nosogenic disorders, and the problem of hypochondria is illuminated. In this article attention is paid to the need for an integrated approach to the treatment of psychosomatic disorders, including the impact on both mental and somatic components. The requirements for the use of psychopharmacological drugs in psychosomatic medicine are given, emphasis is placed on the principle of "minimum sufficiency", which requires the use of minor doses of safe drugs that can cure the psychosomatic symptoms and are capable to treat the diagnosed mental disorders. The main non-drug methods aimed at correcting psychosomatic disorders are presented. The authors are convinced that in the field of psychosomatics the chances for successful diagnosis and therapy are given by the concept of "counter movement" — the interdisciplinary interaction of psychiatrists and internists, the essence of which is the urgent need for interdisciplinary cooperation of psychiatrists and internists, which increases the chances of successful assistance in such a complex and myth-rich field like psychosomatics.

Keywords: psychosomatics, somatoform disorders, nosogenic disorders, hypochondria, coenesthesiopathy.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Soldatkin V.A., Soldatkina S.V. 10 Myths about Psychosomatics. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):96-107. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-96-107

Введение

Психосоматика — на первый взгляд всем (и врачам, и пациентам) понятный, но в то же время окутанный мифами раздел медицины. Обсудим некоторые из них.

Миф 1. Психосоматические расстройства — это «святая семёрка»

Идея возможности возникновения соматических заболеваний вследствие различных душевных расстройств имеет давнюю историю. Так, Цицерон был убежден, что многие телесные страдания развиваются как результат действия психогенных, эмоциональных факторов [1]. Сам термин «психосоматика» принадлежит немецкому психиатру Иоганну Кристиану Гейнроту (1818), который сформулировал концепцию психогенеза ряда соматических болезней.

Понятие «психосоматическая медицина» сформировалось примерно через сто лет. У его истоков стоят труды венского врача Феликса Дейча, одного из учеников З. Фрейда. Под этим понятием тогда были объединены такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, атопический дерматит, псориаз, ревматоидный артрит (так

называемая «*holy seven*» — «святая семерка»). Первоначальная интерпретация развития этих семи болезней была психоаналитической, считалось, что в их развитии существенную (если не исключительную) роль играют неблагоприятные психические воздействия.

В настоящее время этот взгляд на психосоматику пересмотрен, и спектр психосоматических заболеваний представляется значительно более широким. Так, по Смулевичу А.Б. (2011) [2], выделяют следующие варианты психосоматических расстройств (табл. 1).

Врожденные аномалии соматопсихической сферы (соматоперцептивная конституция) — соматоперцептивная психопатия R. Lemke — включают акцентуации соматоперцептивного круга. По Смулевичу А.Б. (2011) [2], эта акцентуация определяется невротизмом, выраженной эмоциональной реактивностью, врожденной лабильностью вегетативной нервной системы, яркой склонностью к самонаблюдению за реакциями тела с фиксацией полученного опыта, склонностью оценивать нормальные висцеральные ощущения как болезненные, склонностью к ипохондрии.

Главным признаком **соматоформных расстройств** является рецидивирующее появление физических симптомов при отсутствии соматического страдания; если оно и

Таблица / Table 1

Спектр психосоматических расстройств по А.Б. Смулевичу, 2011
Spectrum of psychosomatic disorders (Smulevich A.B., 2011)

Первично – психическое расстройство / <i>Primary – mental disorder</i>		Первично – соматическое расстройство / <i>Primary – somatic disorder</i>
Конституционального и невротического регистров / <i>Constitutional and neurotic registers</i>	Психотического регистра / <i>Psychotic register</i>	
1. Врожденные аномалии соматопсихической сферы (соматоперцептивная конституция) / <i>Congenital anomalies of the somatopsychic sphere (somatoperceptual constitution)</i>	1. Соматопсихоз / <i>Somatopsychosis</i>	1. Нозогении (реакции и развития личности как следствие соматического страдания) / <i>Nosogenies (reactions and personality development as a consequence of somatic suffering)</i>
2. Соматоформные расстройства (невротические расстройства, реализующиеся в соматической сфере) / <i>Somatoform disorders (neurotic disorders realized in the somatic sphere)</i>	2. Ипохондрический бред / <i>Hypochondriacal delusion</i>	2. Соматогении (вызванные соматическим страданием астенические расстройства, соматогенные депрессии, симптоматические психозы) / <i>Somatogeny (asthenic disorders caused by somatic suffering, somatogenic depression, symptomatic psychoses)</i>
3. Органные неврозы (сочетанные соматически-психопатологические расстройства, развивающиеся на соматически измененной почве) / <i>Organ neuroses (combined somatic-psychopathological disorders developing on somatically altered soil)</i>	3. Артифициальные (искусственные) расстройства / <i>Artificial disorders</i>	3. Эндоформные расстройства (психопатологические реакции эндогенного типа — аффективного или шизофренического, спровоцированные развитием телесного заболевания) / <i>Endoform disorders (psychopathological reactions of an endogenous type – affective or schizophrenic, provoked by the development of a physical disease)</i>
4. Психогенно провоцированные психосоматические заболевания («святая семёрка») / <i>Psychogenically provoked psychosomatic diseases ("holy seven")</i>		4. Соматогенная провокация развития эндогенного заболевания / <i>Somatogenic provocation of the development of an endogenous disease</i>

присутствует, то не объясняют выраженность симптоматики и обеспокоенность больного.

Термин «**органный невроз**», конечно, условный. Нет мысли, что «невротизируется» отдельный орган, речь идет о нарушении регуляции. При этом значимо, что акцент в клинике именно на этот орган обусловлен соматически неблагоприятной почвой, наличием *locus minoris*. По результатам обследования пациентов многопрофильного стационара и городской поликлиники [3], самой частой локализацией органоневротических расстройств является сердечно-сосудистая система (4,7%), реже дыхательная (2,1%), пищеварительная (2,8%) и ещё реже — мочеполая (1,1%).

Соматопсихоз — острый приступ психического заболевания, проявляющийся выраженной тревогой о здоровье с восприятием телесных ощущений как угрожающего жизни соматического заболевания. Отмечаются охваченность, полная поглощённость патологическими ощущениями, ажитация, выраженный страх смерти, убежденность в наличии тяжёлого неизлечимого соматического страдания [2].

Ипохондрический бред — непоколебимая (с принципиальной непреложностью) убежденность в наличии соматического страдания, с постоянным требованием выполнения новых диагностических и лечебных процедур, попытками самолечения (зачастую гротескными) и часто — аутодеструктивным поведением.

Артифициальные (искусственные) расстройства — аутоагрессивное несущидальное поведение в форме самоповреждений. Это поведение обусловлено различными психическими нарушениями (психогенные и эндогенные расстройства, органические заболевания ЦНС, химическая зависимость, олигофрения, расстройства личности). При этом пациенты, скрывая известную им причину симптомов, сами обращаются за помощью к интернистам.

По Смулевичу А.Б. (2011) [2] все артефакты подразделяются на следующие основные субклассы в зависимости от топики имитируемого расстройства:

1. Кожные заболевания (включая язвенно-буллезную форму простого контактного дерматита) — повреждение вследствие механических, химических (аппликация концентрированных кислот), термических воздействий.
2. Внутренние болезни:
 - 2.1 лихорадка неясного генеза (манипуляции с термометром, инъекции инфекционного материала);
 - 2.2 гематологические и гемостазиологические симптомы (инъекции гепарина, индуцирование петехий путём сдавливания конечностей, кровопусканий);
 - 2.3 нарушения обмена веществ (вследствие самостоятельного введения инсулина и других медикаментов);
 - 2.4 кардиологические симптомы (самостоятельное употребление кардиотропных средств и др.);
 - 2.5 пульмонологические симптомы (введение крови в дыхательные пути и др.);
 - 2.6 отдельные соматические симптомы:
 - диарея (слабительные);
 - дисбаланс электролитов (диуретики);
 - анемия (кровопускание себе);

3. Гинекологические болезни (самовызванные абсцессы, мастит и др.).
4. Хирургические болезни (нарушения заживления ран вследствие манипуляции со швами, увечья и др.).
5. Урологические заболевания (самобуживание и повреждение мочевых путей с помощью инструментов, введение крови или фекалий и др.).
6. Офтальмологические заболевания (механические манипуляции на роговице, самовызванные конъюнктивиты).
7. Неврологические заболевания — анизокория вследствие введения антихолинэргических глазных капель.

Нозогении — психопатологические реакции и развития личности как следствие соматического страдания. Формируются при участии двух основных составляющих: психогенной (стресс диагноза и лечения) и биологической (патогенез самого соматического страдания). Нозогении чаще протекают в виде тревожно-фобических, диссоциативных и ипохондрических реакций.

Соматогении — вызванные соматическим страданием астенические расстройства, соматогенные депрессии, симптоматические психозы.

Эндоформные расстройства (психопатологические реакции эндогенного типа — аффективного или шизофренического, — спровоцированные развитием телесного заболевания), как и **соматогенная провокация развития эндогенного заболевания** имеют место при наличии предрасположения к эндогенным психическим расстройствам; соматическое заболевание выступает триггером, обеспечивающим пенетрантность соответствующих генов.

Описание психосоматического спектра может привести к мысли о том, что вообще все заболевания человека являются психосоматическими. Но, как любая категоричная мысль, она тоже является мифом.

Миф 2. Психосоматика — это вообще все заболевания человека

Психосоматическая медицина — дисциплина, образовавшаяся на стыке психиатрии, психологии и соматической медицины, охватывает целую гамму сочетаний психической и соматической патологии [4]. При этом континуум психосоматических соотношений, включающий возможные варианты такого взаимодействия, характеризуется различной вовлечённостью психической и соматической сфер в патологический процесс у каждого пациента [5]. Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А. (2006) [5] выделили следующие варианты психосоматических соотношений:

1. соматические расстройства развиваются на фоне психогенных психических расстройств;
2. психические расстройства развиваются на почве соматических заболеваний;
3. соматические и психические расстройства формируются как результат единого патологического процесса;
4. психические расстройства проявляются функциональными соматическими изменениями;
5. тяжёлые соматические осложнения формируются в процессе развития психических расстройств;

6. психологические и психические изменения формируются как реакция личности на соматическое заболевание.

Только научно доказанные причинно-следственные связи между психическими нарушениями и соматическим страданием позволяют уверенно говорить о психосоматическом расстройстве.

По имеющимся на сегодняшний день статистическим данным, психосоматические расстройства выявляются у 25–30% пациентов общесоматической сети [6]. Среди населения в целом распространённость психосоматических расстройств составляет от 15 до 60% [4].

Миф 3. Психосоматическое заболевание может развиваться у любого человека

Да, неуязвимых людей не существует. И всё же для возникновения психосоматических страданий нужна предрасположенность.

Предрасположенность к психосоматическим расстройствам (по Шамрею В.К., Сторожакову Г.И., 2014)

Биологические факторы

Генетические факторы, определяя соматическую и психическую конституцию, относятся к значимым факторам предрасположения к психосоматическим расстройствам. Так, астенический тип конституции является предрасполагающим фактором к развитию вегетосудистых дисфункций, пикнический тип — к формированию дискинезии желчевыводящих путей, сахарного диабета 2-го типа.

Повреждение структур ЦНС в результате инфекционных заболеваний, отравлений, травм, опухолей приводит к ослаблению кортиковисцеральной регуляции.

Половые особенности, в частности отражающиеся в характеристиках гормональной регуляции, приводят к значимым отличиям спектров психосоматических расстройств у мужчин и женщин.

Возраст, особенно в периоды критических перестроек организма (пубертат, климакс), является одним из факторов предрасположенности к развитию психосоматических расстройств.

Повреждение тканей внутренних органов ранее перенесёнными заболеваниями делает их более уязвимыми к развитию заболеваний при нарушениях нервной регуляции.

Психологические факторы

Из наиболее доказанных значимых факторов следует отметить следующие:

А) В раннем детском возрасте:

- нарушения психологического симбиоза мать-ребенок (приводит к нарушению телесно-психической реактивности);
- задержки психологического развития (фиксация на телесной сфере);
- алекситимия (неспособность к выражению эмоций и обозначению телесных ощущений, как правило, сочетается с искажением восприятия тела и преобладанием телесных форм реагирования на стресс).

Б) У взрослых:

- интра- и интерперсональные конфликты;
- рентные установки;
- бессознательное самонаказание (саморазрушение);

- конверсия (использование «символического языка органов»);
- особенности личности пациента, в частности, преобладание психастенического, ипохондрического, истерического радикалов; ригидности личности.

Социальные факторы

В этом разделе можно было бы поступить традиционно, сообщив, что бедность, одиночество, война и разруха увеличивают вероятность психосоматических страданий. Но это было бы поверхностно и не доказательно (вспомним работы Ницше и Виктора Франкла: «Если есть зачем жить, можно вынести любое как»). Более важно отношение человека к окружающей действительности. Именно поэтому для характеристики взаимосвязи между психическим здоровьем и социальной сферой жизни человека Дмитриева Т.Б. и Положий Б.С. (1994) [7] предложили использовать такую характеристику, как «качество жизни» — понятие, отражающее «степень соответствия между имеющимися потребностями, ценностными ориентациями и уровнем их удовлетворения во всех основных сферах жизни». Установлено, что к существенным социальным факторам, влияющим на вероятность развития психосоматических расстройств, относятся следующие:

- социальный и профессиональный статус;
- сформированность социально-значимых способностей;
- удовлетворённость взаимоотношениями с близкими, своим социальным статусом, экономическим положением, здоровьем и работоспособностью;
- образовательный уровень;
- характеристики досуга;
- общее отношение к жизни [7].

Миф 4. «Голова — предмет тёмный и исследованию не подлежит»

Фразу из фильма «Формула любви» можно считать устаревшей. Патогенез психосоматических расстройств достаточно понятен. Да и база для современного понимания очень достойная. Её составляют теория нервизма И.М. Сеченова, психофизиологическое учение И.П. Павлова, кортико-висцеральная концепция К.М. Быкова и И.Т. Курцина, теория регулирующего влияния симпатической нервной системы на периферические органы и ЦНС Л.А. Орбели, теория стресса Г. Селье.

Шамрей В.К., Сторожакова Г.И. (2014) [4] полагают, что патогенез психосоматических расстройств укладывается в один из трёх вариантов.

А) *Психогенный вариант.*

В результате стрессовой реакции (при декомпенсации механизмов антистрессовой защиты) начинается процесс соматизации, сутью которого является неравномерное распределение кортиковисцеральной нагрузки на различные органы и системы. При этом развиваются сначала функциональные, а позже — и органические нарушения внутренних органов. Процесс соматизации зависит от силы, длительности и индивидуальной значимости стрессорного воздействия.

Б) *Дизонтогенетический вариант.*

Дизонтогенез, нарушая интеграцию систем организма, заметно увеличивает вероятность развития

психосоматических расстройств. При этом варианте они возникают рано (в возрасте 5–7 лет), часто сочетаясь с инфекционно-аллергическими заболеваниями.

В) *Энцефалопатический вариант.*

При этом варианте, кроме непосредственного поражения патологическим процессом диэнцефальных структур, что приводит к нарушениям регуляции (функциональной и трофической), существенное значение имеют психопатология, присущая энцефалопатии эмоциональная лабильность, слабодушие, дисфоричность, тревожность.

Следует отметить, что редко можно чётко выделить один из описанных выше вариантов патогенеза, чаще имеет место сочетание нескольких патологических процессов или их трансформация [4].

Миф 5. Душевными расстройствами занимаются психиатры

Наглядным опровержением этого мифа является самая распространённая группа психосоматических заболеваний — соматоформные расстройства. Повторим: их главная характеристика — доминирование в клинической картине соматических симптомов при отсутствии телесного страдания. Психическое расстройство «маскируется» соматическими симптомами, что приводит к тому, что пациенты долго и трудно добиваются результата в терапии у интерниста (избегая обращения к психиатру).

Выделяют [4] следующие соматоформные расстройства (таб. 2):

Таблица / Table 2

Соматоформные расстройства
Somatoform disorders

№	Система организма / <i>Body system</i>	Клинические варианты соматоформных расстройств / <i>Clinical variants of somatoform disorders</i>
1	Сердечно-сосудистая / <i>Cardiovascular</i>	1. Нейроциркуляторная астенция (гипертонический, гипотонический, кардиальный типы) / <i>Neurocirculatory asthenia (hypertensive, hypotonic, cardiac types)</i> 2. Кардиофобия / <i>Cardiophobia</i> 3. Ишемическая болезнь сердца при неизмененных сосудах (стенокардия Принцметала) / <i>Coronary heart disease with unchanged vessels (Prinzmetal's angina)</i>
2	Дыхательная / <i>Respiratory</i>	1. Гипервентиляционный синдром / <i>Hyperventilation syndrome</i> 2. Психогенный ларингоспазм / <i>Psychogenic laryngospasm</i> 3. Гиперестезия гортани (сухой надсадный невротический кашель) / <i>Hyperesthesia of the larynx (dry hacking neurotic cough)</i> 4. Стрессогенный бронхоспазм (психогенная астма) / <i>Stressogenic bronchospasm (psychogenic asthma)</i>
3	Пищеварительная / <i>Digestive</i>	1. Снижение вкусовых ощущений / <i>Decreased sense of taste</i> 2. Психогенный фарингоспазм, «ком в горле» (globus hystericus) / <i>Psychogenic pharyngospasm, "lump in the throat" (globus hystericus)</i> 3. Психогенная дисфагия / <i>Psychogenic dysphagia</i> 4. Психогенная тошнота и рвота / <i>Psychogenic nausea and vomiting</i> 5. Дискинезия пищевода (включающая спазм пищевода и атонию пищевода) / <i>Esophageal dyskinesia (including esophageal spasm and esophageal atony)</i> 6. Дискинезия кардии (гастроэзофагальный рефлюкс или слабость кардии и ахалазия — кардиоспазм) / <i>Dyskinesia of the cardia (gastroesophageal reflux or weakness of the cardia and achalasia — cardiospasm)</i> 7. Функциональное расстройство желудка (синдром раздражённого желудка, атония желудка) / <i>Functional stomach disorder (irritable stomach syndrome, gastric atony). Irritable duodenal syndrome</i> 8. Синдром раздражённой двенадцатиперстной кишки / <i>Irritable duodenal syndrome</i> 9. Дискинезия желчевыводящих путей / <i>Biliary dyskinesia</i> 10. Функциональный диспанкреатизм / <i>Functional dyspancreatizm</i> 11. Психогенные функциональные дискинезии тонкого кишечника / <i>Psychogenic functional dyskinesias of the small intestine</i> 12. Синдром раздражённой толстой кишки (включая функциональные запоры и поносы) / <i>Irritable bowel syndrome (including functional constipation and diarrhea)</i> 13. Абдоминальные алгии / <i>Abdominal algia</i>
4	Мочевыводящая / <i>Urinary</i>	1. Психогенная дизурия (синдром раздражённого мочевого пузыря) / <i>Psychogenic dysuria (irritable bladder syndrome)</i> 2. Истерический парез мочевого пузыря / <i>Hysterical paresis of the bladder</i> 3. Цисталгия / <i>Cystalgia</i>

Таблица / Table 2 (окончание)

№	Система организма / Body system	Клинические варианты соматоформных расстройств / Clinical variants of somatoform disorders
5	Половая / Sexual	1. Сексуальная гиперестезия / <i>Sexual hyperesthesia</i> 2. Сексуальная гипоестезия (фригидность) / <i>Sexual hypoaesthesia (frigidity)</i> Мужская половая система / <i>Male reproductive system</i>: 1. Преждевременная эякуляция / <i>Premature ejaculation</i> 2. Стресс-обусловленные поллюции / <i>Stress-related wet dreams</i> 3. Функциональное расстройство предстательной железы (включающее гиперестезию, дизестезию простаты, сперматорею — двигательный невроз простаты, простаторею — секреторный невроз предстательной железы) / <i>Functional disorder of the prostate gland (including hyperesthesia, prostate dysesthesia, spermatorrhea — motor neurosis of the prostate, prostatorrhea — secretory neurosis of the prostate gland)</i> 4. Уретрорея (гиперсекреция уретральных желез) / <i>Urethrorrhea (hypersecretion of the urethral glands)</i> 5. Расстройства эрекции / <i>Erection disorders</i> Женская половая система / <i>Female reproductive system</i>: 1. Психогенные гениталгии (диспареуния) и парестезии / <i>Psychogenic genitalgia (dyspareunia) and paresthesia</i> 2. Вагинизм / <i>Vaginismus</i> 3. Относительное (психосоматическое) бесплодие (включающее функциональные расстройства овуляции, вторичное бесплодие) / <i>Relative (psychosomatic) infertility (including functional ovulation disorders, secondary infertility)</i> 4. Предменструальный синдром / <i>Premenstrual syndrome</i> 5. Психогенная дисменорея, аменорея / <i>Psychogenic dysmenorrhea, amenorrhea</i> 6. Синдром мнимой беременности / <i>Imaginary pregnancy syndrome</i>
6	Кожа / Dermis	1. Утрата тургора, влажности и эластичности (мнимое старение) кожи / <i>Loss of turgor, moisture and elasticity (imaginary aging) of the skin</i> 2. Функциональная гиперхромия кожи / <i>Functional hyperchromia of the skin</i> 3. Гипергидроз / <i>Hyperhidrosis</i> 4. Кожная гиперестезия (гипоестезия) / <i>Skin hyperesthesia (hypoaesthesia)</i> 5. Тимогенный зуд / <i>Thymogenic itching</i> 6. Стойкий красный, иногда спонтанный дермографизм / <i>Persistent red, sometimes spontaneous dermatographism</i> 7. Психогенные эритематозные пятна / <i>Psychogenic erythematous spots</i> 8. Псевдоаллергические реакции / <i>Pseudoallergic reactions</i> 9. Геморрагическая крапивница, гематидроз (кровавый пот) / <i>Hemorrhagic urticaria, hematidrosis (bloody sweat)</i>
7	Костно-мышечная / Musculoskeletal	1. Костно-мышечные алгии (артралгия, миалгия) / <i>Musculoskeletal algia (arthralgia, myalgia)</i> 2. Интермиттирующий гидрартроз / <i>Intermittent hydrarthrosis</i>
8	Псевдоневрологические расстройства / Pseudoneurological disorders	1. Психическая гиперестезия / <i>Mental hyperesthesia</i> 2. Психогенная головная боль / <i>Psychogenic headache</i> 3. Тимопатическое головокружение / <i>Thymopathic dizziness</i> 4. Психогенные невралгии / <i>Psychogenic neuralgia</i> 5. Псевдокорешковый синдром / <i>Pseudoradicular syndrome</i> 6. Синдром «беспокойных ног» (ночная парестезия нижних конечностей, исчезающая при движении) / <i>Restless legs syndrome (night paresthesia of the lower extremities, disappearing with movement)</i> 7. Психогенные дискинезии (функциональные судороги — писчий спазм) / <i>Psychogenic dyskinesias (functional cramps — writer's cramp)</i> 8. Гипоталамический синдром (булимия, невоспалительная гипертермия, колебания АД и т.д.) / <i>Hypothalamic syndrome (bulimia, non-inflammatory hyperthermia, blood pressure fluctuations, etc.)</i>
9	Генерализованные вегетативно-эндокринные расстройства / Generalized autonomic-endocrine disorders	1. Симпатоадреналовый криз / <i>Sympathoadrenal crisis</i> 2. Вагоинсулярный криз / <i>Vagoinsular crisis</i> 3. Смешанный криз / <i>Mixed crisis</i>

Миф 6. Невроз — это не про органы человеческого тела

Органные неврозы представляют собой вариант сочетанных психосоматических расстройств, при которых психические расстройства проявляются *стойкой дисфункцией того или иного органа на фоне субклинической патологии/морфологических аномалий*. Отдельные нарушения функций органов (отрыжка, запоры, чувство перебоев в работе сердца) могут отмечаться при широком спектре пограничных психических расстройств (тревожных, депрессивных). Об органном неврозе идет речь только при длительном сохранении симптоматики в области одной системы органов.

Считается, что органно-невротическая симптоматика может иметь место в любом органе человеческого организма, однако наиболее часто они локализуются в четырех системах органов: дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной. В соответствии с этим осуществляется деление органных неврозов в МКБ-10 (см. табл. 3). Согласно этому, ниже изложена информация об органных неврозах, которые наиболее часто встречаются в клинической практике [8].

Симптоматика *кардионевроза* представлена тремя рядами симптомов:

1. неприятными ощущениями в области сердца (прокалывающие боли, чувство давления, тяжести);
2. функциональные нарушения гемодинамики (тахикардия, экстрасистолы, лабильность артериального давления);

3. тревога с преобладанием страха смерти от сердечно-сосудистой катастрофы (кардиофобии).

Кардионевроз клинически неоднороден, что позволяет выделить как минимум два типа: с тревожно-фобический и с доминированием патологических телесных ощущений (коэнестезиопатий).

При тревожно-фобическом типе кардионевроза на первый план выступают симптомы кардиофобии, дополняющиеся на высоте тревоги функциональными нарушениями гемодинамики и сердечной проводимости (синусовая тахикардия, желудочковые экстрасистолы, транзиторное повышение артериального давления). Течение данного типа пароксизмальное, с усилением симптоматики по типу пароксизмов тревоги, которые обуславливают обращение пациентов за экстренной медицинской помощью.

При коэнестезиопатическом типе кардионевроза тревожная симптоматика и функциональные нарушения гемодинамики выражена в меньшей степени, типичным является доминирование различных ощущений в области сердца (чувство давления, прокалывания, сжимания). Приступообразное усиление патологических ощущений менее характерно, у ряда больных такие симптомы могут монотонно сохраняться в течение длительного времени.

Клинические проявления *функциональной диспепсии* проявляются двумя рядами симптомов: патологическими ощущениями и нарушениями моторики пищевода. Наиболее типичными телесными ощущениями при этом типе органного невроза являются чувство кома в горле,

Таблица / Table 3

Систематика органных неврозов в МКБ-10, по Воле Б.А., 2021
Systematics of organ neuroses in ICD-10 (Volel B.A., 2021)

Шифр МКБ-10 / ICD-10 code	Клинический вариант органного невроза / Clinical variant of organ neurosis
F 45.30 – соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) сердца и сердечно-сосудистой системы / <i>F 45.30 – somatoform dysfunction of the autonomic nervous system of the heart and cardiovascular system</i>	Кардионевроз / <i>Cardioneurosis</i> : - тревожно-фобический / <i>anxious-phobic</i> ; - коэнестезиопатический / <i>conanesthesiopathic</i>
F 45.31 – соматоформная дисфункция ВНС верхней части желудочно-кишечного тракта / <i>F 45.31 – somatoform dysfunction of the autonomic nervous system of the upper gastrointestinal tract</i>	Функциональная диспепсия / <i>Functional dyspepsia</i>
F 45.32 – соматоформная дисфункция ВНС нижней части желудочно-кишечного тракта / <i>F 45.32 – somatoform dysfunction of the autonomic nervous system of the lower gastrointestinal tract</i>	Синдром раздраженной кишки / <i>Irritable bowel syndrome</i> : - с преобладанием запоров / <i>with a predominance of constipation</i> ; - с преобладанием диареи / <i>with predominance of diarrhea</i>
F 45.33 – соматоформная дисфункция ВНС органов дыхания / <i>F 45.33 – somatoform dysfunction of the autonomic nervous system of the respiratory organs</i>	Гипервентиляционный синдром / <i>Hyperventilation syndrome</i> Психогенный спазм голосовых связок / <i>Psychogenic spasm of the vocal cords</i> Психогенный кашель / <i>Psychogenic cough</i>
F 45.34 – соматоформная дисфункция ВНС мочеполовых органов / <i>F 45.34 – somatoform dysfunction of the autonomic nervous system of the genitourinary organs</i>	Психогенная поллакиурия / <i>Psychogenic pollakiuria</i> Парурез / <i>Paruresis</i>

болезненного спазма и ощущения инородного тела за грудиной, тяжести в проекции желудка. Нарушения моторики представлены периодическими эпизодами аэрофагии и отрыжки только что съеденной пищей на фоне стресса, психотравмирующих событий. Считается, что важнейшим дифференциально-диагностическим признаком является нарушение глотания, распространяющиеся в первую очередь на твёрдую пищу, а не на жидкую, что противоположно дисфагии при органическом поражении пищевода. Описанные симптомы мало связаны с погрешностями в диете и обнаруживают более отчетливую ассоциацию с различными психотравмирующими событиями.

В рамках *синдрома раздражённой кишки* в соответствии с возможным модусом нарушения функции нижней части пищеварительного тракта выделяется два типа — с преобладанием запоров и диареи.

СРК с преобладанием запоров определяется протекающими на протяжении многих месяцев/лет нарушениями транзита кишечного содержимого. Помимо собственно нарушенной моторики также отмечается широкий спектр сопутствующих симптомов: чувство неприятного привкуса во рту, стойкое нарушение аппетита, болезненность в проекции толстой кишки, чувство тяжести в животе после приёма пищи, редкие эпизоды диареи.

У большинства пациентов с таким СРК отмечается тяжёлая неглубокая депрессивная симптоматика апатического и адинамического круга.

Симптоматика СРК с преобладанием диареи определяется спонтанными спастическими, режущими болями в области живота, сопровождающимися резкими и интенсивными позывами на дефекацию, чувством распирания, «бурления» в кишечнике. Отмечается многократный жидкий стул.

Этот тип СРК ассоциирован с тревожно-фобическими расстройствами в форме панических атак. Их содержание отражает страх упустить кал при формировании диареи в общественном месте или транспорте и тем самым опозориться (т. н. скоптофобия, страх осрамиться на публике). Примерно у трети больных отмечается формирование агорафобии, при которой план передвижения вне дома строится пациентом с учетом наличия туалетов, укромных мест, в которых можно осуществить физиологические отправления.

Оба типа СРК относятся к числу наименее благоприятных видов органических неврозов, обнаруживающих тенденцию к хроническому течению, значимому негативному влиянию на качество жизни.

Наиболее типичным вариантом органического невроза, реализующегося в области органов дыхания, является *гипервентиляционный синдром (ГВС)*.

Клиническая картина (ГВС) определяется так называемой «поведенческой одышкой» — чувство неполноты вдоха, недостаточности дыхательной функции. Нарушения дыхания при ГВС многообразны и могут быть представлены как учащенным дыханием, так и увеличением экскурсий грудной клетки с излишне глубокими вдохами, зевотой.

Показано, что ГВС формируется у пациентов с конституционально обусловленной высокой чувствительностью дыхательной системы. Речь идет о людях с выраженной

чувствительностью к запахам, духоте, перепадам температуры и влажности воздуха с плохим самочувствием как в жаре, так и при низкой температуре.

Симптоматика ГВС у таких пациентов формируется по типу временного (от дней до 1–2 месяцев) обострения, сопряжённого с тревожной и развивающегося при психогенной или соматогенной (ОРВИ, оперативное вмешательство в области носа или горла) провокации. Течение ГВС обычно благоприятное без нарастания тяжести симптомов.

Дисфункция голосовых связок характеризуется парадоксальными движениями голосовых мышц, что приводит к формированию кратковременных эпизодов острого нарушения дыхания. Характерно чувство стеснения горла, наличия там перегородки, страх смерти от остановки дыхания. Для приступов характерно внезапное начало, небольшая длительность и самопроизвольное разрешение.

Психогенный (поведенческий) кашель характеризуется повторными мучительными приступами сухого кашля, не приносящего облегчения. Обычно кашель описывается как громкий, иногда лающий или трубный. На его фоне зачастую выявляются также неприятные ощущения в области горла — сухость, щекотание, першение, чувство инородного тела (волос, крошки).

Органный невроз, локализованный в области мочеполовой системы, аналогично СРК делится на два типа: с усиленной моторикой мочевого пузыря и страхом его непроизвольного опорожнения (психогенная поллакиурия) и трудностями опорожнения мочевого пузыря (парурез). Аналогично СРК могут наблюдаться и смешанные варианты этих расстройств.

Психогенная поллакиурия определяется приступами страха непроизвольного мочеиспускания в ситуации, исключающей прямой доступ к туалету (вагон метро, лифт, лекция). На этом фоне формируются различные патологические ощущения в области мочевого пузыря, преимущественно по типу переполнений, жжения. У многих пациентов отмечаются многократные походы в туалет перед поездками, важными мероприятиями, достигающие в некоторых ситуациях степени навязчивых повторных действий.

Парурез характеризуется неспособностью произвольно совершить акт мочеиспускания в присутствии окружающих либо в некомфортном или грязном месте. Считается, что это форма невроза мочевого пузыря более характерна для лиц мужского пола. Парурез обнаруживает тесную связь с расстройствами социофобического круга, которые отмечаются в 2/3 пациентов этой категории. Степень тяжести паруреза колеблется от субсиндромальных проявлений, которые выявляются только при детальном расспросе пациента до выраженной дезадаптирующей степени, когда вся жизнь оказывается подчинена поиску доступных мест отправления физиологических потребностей, а выполнение работы вне дома, очное получение образования оказываются затруднительными.

Диагностика органических неврозов (Волель Б.А., 2021 [8]).

Диагностика органических неврозов осуществляется по двум направлениям — 1) исключение развернутой соматической патологии и 2) отграничение органических

неврозов от психических расстройств, способных имитировать органно-невротическую симптоматику.

При проведении дифференциального диагноза органических неврозов и соматической патологии следует помнить об их возможном сосуществовании. В частности, описаны пациенты с двумя типами приступов удушья (гипервентиляционными и типичными астматическими) или болей в сердце (стенокардитическими и кардионевротическими).

Ведущую роль наряду с детальной клинической оценкой в данном случае играет квалифицированная интерпретация результатов лабораторных и инструментальных обследований.

В ряду психических расстройств, имитирующих картину органического невроза, имеет смысл упомянуть конверсионную истерию. Отдельные органно-невротические симптомы выявляются у большинства пациентов с конверсионной истерией, однако в отличие от истинных органических неврозов они имеют «летучий» характер: характерна смена вовлечённого органа как под действием психотравмирующих обстоятельств, так и спонтанно. В свою очередь при истинных органических неврозах смена вовлечённого органа малохарактерна, на протяжении многих лет отмечаются симптомы, касающиеся одной системы органов.

Итак, немалый пласт работы врача-интерниста — соматоформные расстройства, при которых соматического заболевания нет, и органические неврозы, при которых имеет место лишь *locus minoris* органа или системы организма. Но не легче и тогда, когда реальное соматическое заболевание есть (пациент поступил «по адресу»), но включаются психологические механизмы реагирования на случившееся нарушение здоровья.

Миф 7. Диагноз и современные условия лечения диагностированной болезни всегда на пользу страдающему

Богатство психики человека приводит к широкому разнообразию её возможных ответов на испытание, которое представляет собой как сама болезнь, так и факторы, связанные с лечением (информация о диагнозе, методы его уточнения, пребывание в больнице, прохождение лечебных процедур).

Выделяют несколько вариантов реакций личности на соматическое заболевание. Каждая из таких реакций может ограничиваться уровнем лёгких предболезненных нарушений или достигать более глубоких регистров психических расстройств [9, 10]:

1. *Фобическая реакция*, когда преобладает опасливое отношение как к заболеванию, так и к методам диагностики и терапии.
2. *Сенситивная реакция* — выраженное чувство смущения и стыда по поводу болезни.
3. *Меланхолическая реакция* — снижение настроения, зачастую с выраженным пессимизмом и отказом от лечения.
4. *Ипохондрическая реакция* — полная фокусировка на заболевании, его изучение, «медицинская одиссея» со сменой специалистов и их тщательной проверкой.
5. *Неврастеническая реакция* — слабость, раздражительность, слезливость.

6. *Истерическая реакция* — полностью соответствует «правилу трех Э истерии»: эгоизм, эгоцентризм, эксцентризм.
7. *Дисфорическая реакция* — взрывы гнева со снижением контроля за эмоциональным реагированием.
8. *Эйфорическая реакция* — настроение повышено, что не соответствует объективной ситуации; болезнь отрицается или явно недооценивается.
9. *Паранойяльная реакция* — поиск врагов, которыми часто оказываются медицинские работники (упреки в халатности, некомпетентности).
10. *Суицидальная реакция* — антивитальные установки пациента.
11. *Апатическая реакция* — потеря воли к сопротивлению болезни, стремления к выздоровлению, пассивность.
12. *Гармоничная реакция* — условный идеал, при котором больной спокойно и внимательно принимает информацию о болезни, чётко оценивает перспективы, анализирует альтернативы лечения, принимая взвешенные решения, стремится к выздоровлению, делая всё, от него зависящее.
13. *Эргопатическая реакция* — диссимуляция (сокрытие) болезни.
14. *Реакция отчуждения* — восприятие болезни отчужденно, как произошедшего с кем-то другим.

На основе реакций, описанных выше, под воздействием стресса, связанного с манифестацией соматического заболевания, и биологических факторов, обусловленных собственно соматическим страданием, развиваются нозогении. Они чаще протекают в виде тревожно-фобических, диссоциативных и ипохондрических реакций.

Нозогенные депрессии, по Волель Б.А. (2021) [8], представляют собой наиболее характерный для соматической сети тип аффективной патологии. Это особый тип депрессий, в генезе которой принимают участие как психогенные факторы (стресс, связанный с установлением диагноза и госпитализацией), так и биологические (боли, приступы удушья при астме, зуд при кожных заболеваниях и т.д.).

Клинически нозогенные депрессии характеризуются резко выраженной гипотимией, в сознании пациента преобладают тревожно-ипохондрические идеи, пессимистические восприятие болезни и обостренное самонаблюдение. Большой вклад в картину нозогенной депрессии осуществляют различные проявления соматизированной тревоги, зачастую усиливающие проявления заболевания, вызвавшего депрессию. У ряда пациентов также выявляются признаки так называемой реакции деморализации (особенно часто при ургентной патологии) с временным отказом от любой активности, занятием пассивной позиции по отношению к заболеванию.

Стойкая ангедония, тоска, идеи вины и суицидальные мысли малохарактерны. Депрессия полностью лишена как депрессивного суточного ритма, так и возвратного. Вместо этого в течение дня самочувствие пациентов колеблется в соответствии с внешними событиями (беседы с врачом, результаты обследований) и выраженностью симптомов. Обратное развитие депрессии даже без лечения происходит по мере нормализации соматического состояния и в дальнейшем зависит большей степени от течения заболевания.

Клиническая картина нозогенных тревожно-фобических расстройств определяется сочетанием соматизированной тревоги, амплифицирующей (приумножающей) проявления соматического заболевания, опасениями по поводу прогноза заболевания, а также выраженной ипохондрической рефлексией (обострённое самонаблюдение, стремление получить максимум информации о своем заболевании).

Роль тревожных расстройств в психосоматической практике велика и условно может быть разделена на два больших блока. Во-первых, тревожные расстройства могут имитировать/дублировать соматическую патологию, тем самым они затрудняют диагностику соматической патологии, подбор терапии и оценку её эффективности. Так, пациенты с пароксизмами тревоги склонны к частому вызову бригад СМП, многие пациенты с генерализованной тревогой часто обращаются к врачам в плановом порядке по поводу соматизированных проявлений тревоги. При наличии реального соматического заболевания у таких пациентов симптоматика может приумножаться за счёт соматизированной тревоги.

С другой стороны, длительно существующая патология тревожного круга аналогично депрессиям достоверно ухудшает прогноз многих соматических заболеваний, что связано как с непосредственным биологическим воздействием тревоги (активация стрессорных систем организма, повышение уровня АД, глюкозы и триглицеридов в крови), так и худшим комплаенсом в отношении.

Субсиндромальные тревожные расстройства и неосложненные типичные случаи панического и генерализованного тревожного расстройства поддаются излечению в условиях амбулаторной непсихиатрической помощи. Тем не менее, врачу любой специальности целесообразно знать некоторые ориентирующие признаки, которые указывают на то, что пациента следует направить к психиатру в связи с малой курабельностью вне специализированной психиатрической сети. В их числе следующие:

- выраженное ограничительное поведение (отказ выходить на улицу, неспособность оставаться дома в одиночестве из-за тревоги, снижение социального стандарта в виде ухода с работы);
- ипохондрическое поведение в форме «медицинской одиссеи» (многократные посещения врачей в прошлом, частая смена специалистов, отсутствие комплаенса с самолечением);
- зависимость от алкоголя или психоактивных веществ, в том числе применяемых для уменьшения выраженности тревоги;
- психотический уровень тревоги с растерянностью или выраженными сомнениями, препятствующими принятию даже простых решений;
- коморбидные расстройства (навязчивости, деперсонализация, обманы восприятия).

Что касается нозогенных ипохондрических реакций — об этом следующий миф.

Миф 8. Все ипохондрики одинаковы,

а кознесеэзипатия — никому не понятный термин

По МКБ-10, основной признак ипохондрического расстройства заключается в постоянной озабоченности возможностью заболевания тяжёлым и прогрессирующим

соматическим расстройством. Больные постоянно предъявляют соматические жалобы, они явно и стойко озабочены своим соматическим состоянием. Обычные ощущения и явления часто интерпретируются больными как аномальные и неприятные, причем внимание обычно фокусируется на одном или двух органах или системах организма.

В основе ипохондрии лежит чрезмерное, не имеющее реальных оснований внимание к своему здоровью («телесная сверхбдительность», *bodily hypervigilance*, в основе которой лежит *кознесеэзипатия* — чувство неопределённого тотального физического неблагополучия), озабоченность даже незначительным недомоганием или убеждённости в наличии тяжёлой болезни, нарушений в телесной сфере или уродства [4]. При ипохондрии речь идет не просто о тревожной мнительности как таковой, а о соответствующей психической, интеллектуализированной переработке тех или иных болезненных ощущений со стороны соматической сферы. При этом конструируется концепция конкретного заболевания и начинается борьба за его признание и лечение. Психопатологический характер ипохондрии подтверждается тем, что при сочетании её с реальным соматическим заболеванием больной не обращает на последнее и доли того внимания, которое уделяет мнимому расстройству.

Выделяют следующие виды небредовой ипохондрии [8].

Невротическая ипохондрия определяется доминирующими опасениями по поводу возможного наличия тяжёлого соматического заболевания. При данном синдроме отмечается пристальное внимание к функционированию собственного организма со стремлением интерпретировать любые ощущения в теле как проявление соматической катастрофы. Отмечается частое обращение за медицинской помощью (т.н. «медицинский шопинг»), регулярные вызовы бригад СМП, склонность к избыточной сдаче анализов. В ряде случаев формируется манипуляторное поведение с принятием роли тяжелобольного в попытках привлечь к себе внимание окружающих, вызывать у них чувство вины. Конституциональной основой для формирования невротической ипохондрии является так называемая невропатия — склонность к соматической хрупкости, проявляющейся вегетативной лабильностью, частыми эпизодами необъяснимого субфебрилитета, астеническими и псевдоаллергическими реакциями.

В противовес этому картина *сверхценной ипохондрии* определяется преимущественно стремлением справиться своими силами с проявлениями реального или вымышленного заболевания. Доминирующее положение в сознании занимает не страх по поводу заболевания, а попытки справиться с ним. Пациенты склонны к созданию различных, в том числе вычурных систем по поддержанию своего здоровья при помощи диет, физических упражнений, народных методов лечения. Кроме того, отмечается и повышенное обращение к врачам за медицинской помощью, пациенты стремятся к более радикальным мерам восстановления здоровья, в числе которых оперативные вмешательства, агрессивная фармакотерапия, многократные сеансы лечебной физкультуры и физиотерапии. Сверхценная ипохондрия формируется на основе соматотонии — конституциональной склонности

к высоким физическим нагрузкам, поддержания здорового образа жизни, «культы тела».

Особым видом сверхценной ипохондрии является *ограниченная (лат. циркумскрипта) ипохондрия*, которая проявляется одержимостью болями (т.н. идиопатическими алгиями) со стремлением к удалению участка тела, в котором они наблюдаются.

Для *псевдоневрастении* характерно доминирование в восприятии пациента атипичных ощущений, чуждых привычному телесному восприятию, — сочетание диаметрально противоположных ощущений («холодящий жар»), манифестация симптоматики в вегетативно молчаливых органах (перикард, мягкое небо), атипичная пространственная локализация. Псевдоневрастения формируется у пациентов с шизотипическим расстройством личности и конституционально обусловленным парадоксальным восприятием своего тела — проприоцептивным диатезом.

Наконец, *аберрантная ипохондрия* представляет собой полярный тип по отношению ко всем вышеперечисленным, по существу являясь «анти-ипохондрией». Для таких пациентов характерно полное игнорирование соматического неблагополучия, отрицание наличия соматического заболевания, отсутствие эмоционального реагирования на проявления и семантику диагноза. Подобные тип антиипохондрии формируется у лиц с сегментарной деперсонализацией, которая проявляется свойственным на протяжении жизни игнорированием потребностей тела, сниженным самоощущением телесного неблагополучия.

Миф 9. Психосоматика — всегда легкий уровень расстройств

Вспомним ещё раз, что в сфере психосоматики есть и ипохондрический бред, и соматопсихоз, и уже станет ясно, что психосоматические расстройства далеко не всегда имеют сравнительно легкий уровень (впрочем, для пациента они всегда «крайне тяжелы»). Следует дополнить, что есть психические расстройства, которые крайне тяжелы, сопровождаемые выраженными психосоматическими проявлениями. Среди таких состояний прежде всего выделяют фебрильную шизофрению, токсическую энцефалопатию Гайе-Вернике и злокачественный нейролептический синдром [4].

Фебрильная шизофрения представляет собой гипертоксическую форму этого заболевания (смертельно опасную без адекватного лечения). Грубая дезинтеграция организма, нарушения водно-электролитного баланса, гиповолемия, быстрая потеря веса сопровождаются тяжелыми соматическими нарушениями.

Энцефалопатия Гайе-Вернике развивается в III стадии алкогольной болезни, при этом имеет место патогенное воздействие комплекса факторов — алкогольной интоксикации, метаболических, токсических и алиментарных нарушений, в результате чего грубо нарушается центральная и периферическая регуляция.

Злокачественный нейролептический синдром — тяжелое проявление лекарственной болезни, проявляется нарушением сознания, экстрапирамидной симптоматикой, лихорадкой, тяжелыми обменными нарушениями.

К тяжелому уровню психосоматических расстройств относят также нарушения, возникающих при пищевой зависимости (нервной анорексии и булимии).

Миф 10. Психосоматические расстройства лечить некому

Это не совсем миф. Для многих интернистов психосоматика — пренебрежительный термин «ВНД» (ещё проще — «истерия»). К психиатру такие пациенты тоже попадают редко (не желают или не могут найти специалиста). В итоге многие остаются без помощи.

В идеале лечение психосоматических расстройств должно включать коррекцию обоих компонентов — психического и соматического, — то есть быть комплексным [4]. Что касается психофармакотерапии, то она должна быть максимально деликатной, соответственно принципу «минимальной достаточности».

Елисеев Ю.Ю. (2008) [11] сформулировал ключевые требования к препаратам, используемым в психофармакотерапии психосоматических расстройств:

1. эффективность в отношении основных психопатологических синдромов;
2. достаточная терапевтическая широта, позволяющая использовать малые и даже сверхмалые дозировки;
3. низкая токсичность;
4. возможность одновременной коррекции как психических, так и соматовегетативных нарушений (хороший соматотропный эффект);
5. малая «поведенческая токсичность»;
6. хорошая совместимость с соматотропными препаратами;
7. простота в использовании, то есть возможность назначения препарата врачами общей практики;
8. низкая тератогенность, возможность применения у беременных.

К сожалению, абсолютно всем перечисленным требованиям не соответствует ни один из используемых в настоящее время психотропных препаратов.

По данным Елисеева Ю.Ю. (2008) [11], на современном этапе развития психофармакологии наиболее часто используются анксиолитики и тимоаналептики (у 40–65% и 12–25% пациентов соответственно), заметно реже (5%) применяются так называемые малые нейролептики.

Наиболее важные методы *немедикаментозного* лечения включают психотерапию, физиотерапию и санаторно-курортное лечение.

Заключение

Какие бы мифы мы ни обсуждали, есть понимание того, что развеивать их может только наука. Наука, опирающаяся на комплексность и доказательный подход. В сфере психосоматики шансы на это дает развиваемая академиком Смулевичем А.Б. концепция «встречного движения», сутью которой является насущная необходимость междисциплинарного взаимодействия психиатров и интернистов, увеличивающего шансы на успешное оказание помощи в столь сложной и насыщенной мифами сфере, как психосоматика.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Овсянников С.А. Античная философия как источник идей пограничной психиатрии в историко-эпистемологическом аспекте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1995;95(5):76-83. Ovsyannikov S.A. Ancient philosophy as a source of ideas of borderline psychiatry in the historical and epistemological aspect. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 1995;95:76-83. (In Russ.).
2. Краснов В.Н. Психические расстройства в клинической практике. Под ред. акад. РАМН А.Б. Смулевича. М 2011. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(12):102-103. Krasnov V.N. Mental disorders in clinical practice. Ed. A.B. Smulevich. M 2011; 720. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2011;111(12):102-103. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18104239
3. Иванов С.В. Органые неврозы: аспекты психосоматических соотношений и клинической гетерогенности. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2002;1:15-26. Ivanov S.V. Organ neuroses: aspects of psychosomatic relationships and clinical heterogeneity. *Journal of Social and Clinical Psychiatry*. 2002;1:15-26. (In Russ.).
4. Расстройства психосоматического спектра: патогенез, диагностика, лечение. *Руководство для врачей*. Под ред. Шамрея В.К., Сторожакова Г.И. СПб.: спецЛит; 2014. Storozhakova G. I., Shamreia V. K., eds. *Rasstroistva psikhosomaticheskogo spektra: patogenez, diagnostika, lechenie: rukovodstvo dlia vrachei*. Saint-Petersburg: spetsLit; 2014. (In Russ.).
5. Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А. *Психосоматическая медицина: Руководство для врачей*. Под ред. акад. РАМН Сидорова П.И. М.: МЕДпресс-информ; 2006. Sidorov P.I., Solov'ev A.G., Novikova I.A. Sidorov P.I., eds. *Psikhosomaticheskaiia meditsina: Rukovodstvo dlia vrachei*. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (In Russ.).
6. Тополянский В.Д., Струковская М.В. *Психосоматические расстройства*. М.; 1986. Topolianskii V.D., Strukovskaia M.V. *Psikhosomaticheskie rasstroistva*. Moscow; 1986. (In Russ.).
7. Дмитриева Т.Б., Положий Б.С. Социальная психиатрия: современные представления и перспективы развития. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 1994;(2):39-49. Dmitrieva T.B., Polozhiy B.S. Social psychiatry: modern concepts and prospects of development. *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev*. 1994;(2):39-49. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26304352
8. *Пограничная психиатрия и психосоматика. Психосоматические расстройства*. Под ред. Солдаткина В.А. М.: КНОРУС; 2021. Soldatkin V.A., eds. *Pogranichnaia psikhiatriia i psikhosomatika. Psikhosomaticheskie rasstroistva*. Moscow: KNORUS; 2021. (In Russ.).
9. Личко А.Е., Иванов Н.Я. Методика определения типа отношения к болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1980;(8):1527-1530. Lichko A.E. Ivanov N.Ia. Methodology for determining the type of relationship to the disease. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 1980;(8):1527-1530. (In Russ.).
10. Жмуров В.А. Психопатология. *Сибирский медицинский журнал*. 1994;(1):114. Zhmurov V.A. Psychopathology. *Siberian Medical Journal*. 1994;(1):114. (In Russ.).
11. Елисеев Ю.Ю. *Психосоматические заболевания. Справочник*. М.; 2008. Eliseev Ju. Ju. *Psikhosomaticheskie zabolevaniia. Spravochnik*. Moscow; 2008. (In Russ.).

Информация об авторах

Виктор Александрович Солдаткин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0222-3414>; sva-rostov@mail.ru.

Светлана Викторовна Солдаткина, студентка 5 курса лечебно-профилактического факультета, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2478-0537>; ssv-rostov02@mail.ru.

Вклад авторов

С.В. Солдаткина — получение и анализ данных литературы; написание текста рукописи.

В.А. Солдаткин — разработка дизайна обзора; систематизация и интерпретация литературных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Victor A. Soldatkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of Psychiatry and Narcology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0222-3414>; sva-rostov@mail.ru.

Svetlana V. Soldatkina, student of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2478-0537>; ssv-rostov02@mail.ru.

Authors' contribution

S.V. Soldatkina – data collection and analysis; manuscript writing;

V.A. Soldatkin – design development of the review; systematic organization and interpretation of literary data.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 19.07.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 02.08.2023

Принята к публикации / Accepted: 16.08.2023

Обзор
УДК.: 616.12-07
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-108-113>

Роль кардиотрофина-1 при хронической сердечной недостаточности

Л.Р. Пахнова, О.А. Башкина, Л.П. Воронина

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Контактное лицо: Лия Руслановна Пахнова, pakhnova@mail.ru.

Аннотация. Проведён анализ литературных данных, посвящённых роли белка кардиотрофин-1 при хронической сердечной недостаточности. Были отобраны и проанализированы статьи в базах PubMed, ScienceDirect, ProQuest, GoogleScholar, Cochrane, Medline, AMED, EMBASE, CINHAL, SportDiscus, Scopus и PEDro. Поиск статей осуществлён по ключевым словам “Heart failure”, “Biological markers”, “Cardiotrophin-1”, “Galectin-3”, “Myocardium” и их комбинациям. 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 80 публикаций, в обзор включена 21. Представлена информация о роли кардиотрофина-1 при хронической сердечной недостаточности. Кардиотрофин-1 активируется в сердечных фибробластах и кардиомиоцитах в ответ на механический, гуморальный, метаболический и гипоксический стресс. Данный биомаркер обильно экспрессируется в ткани сердца, его сверхэкспрессия в основном стимулируется растяжением/давлением желудочков, что способствует гипертрофии миокарда. Экспериментальное введение кардиотрофина-1 приводит к фиброзу и ремоделированию миокарда, что указывает на его роль в качестве диагностического биомаркера при данных патологиях и хронической сердечной недостаточности в целом.

Ключевые слова: обзор, сердечная недостаточность, биологические маркеры, кардиотрофин-1, галектин-3, миокард.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Пахнова Л.Р., Башкина О.А., Воронина Л.П. Роль кардиотрофина-1 при хронической сердечной недостаточности. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):108-113. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-108-113.

The role of cardiotrophin-1 in chronic heart failure

L.R. Pakhnova, O.A. Bashkina, L.P. Voronina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Corresponding author: Liya R. Pakhnova, pakhnova@mail.ru.

Abstract. An analysis of the literature data on the role of the cardiotrophin-1 protein in chronic heart failure was carried out. Articles were selected and analyzed in PubMed, ScienceDirect, ProQuest, GoogleScholar, Cochrane, Medline, AMED, EMBASE, CINHAL, SportDiscus, Scopus and PEDro databases. The search for articles was carried out using the keywords: “Heart failure”, “Biological markers”, “Cardiotrophin-1”, “Galectin-3”, “Myocardium” and their combinations. Inclusion criteria were 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 the abstract. Exclusion criteria: abstracts, monographs, textbooks, publication date before 2017, inconsistency with the research topic. A total of 80 publications were found. The review included 18 publications from 2017 to 2022 that corresponded to the topic and purpose of the study and were significant for revealing the subject of the study. Information is presented on the role of cardiotrophin-1 in chronic heart failure. Cardiotrophin-1 is activated in cardiac fibroblasts and cardiomyocytes in response to mechanical, humoral, metabolic and hypoxic stress. This biomarker is abundantly expressed in cardiac tissue and its overexpression is mainly stimulated by ventricular stretch/pressure, which promotes myocardial hypertrophy. Experimental administration of cardiotrophin-1 leads to fibrosis and myocardial remodeling, which indicates its role as a diagnostic biomarker in these pathologies and chronic heart failure in general.

Keywords: review, heart failure, biological markers, cardiotrophin-1, galectin-3, myocardium.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Pakhnova L.R., Bashkina O.A., Voronina L.P. The role of cardiotrophin-1 in chronic heart failure. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):108-113. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-108-113.

Актуальность

Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) считают мировой проблемой здравоохранения, которая влияет на качество жизни пациентов, а также является

причиной высокой частоты заболеваемости и смертности [1]. Ранняя диагностика ХСН представляет собой сложную задачу, поскольку обсуждаемое заболевание часто характеризуется симптомами, связанными с

различными патофизиологическими и биохимическими состояниями [2].

Фиброз миокарда играет важную роль в развитии и эволюции сердечной недостаточности (СН) [3]. Фиброз миокарда определяется увеличением отложения внеклеточного матрикса (ECM) и избыточным накоплением коллагена в интерстициальном и периваскулярном пространствах. Появляется всё больше данных, свидетельствующих о том, что при развитии СН, а именно с сохранённой фракцией выброса, имеется начальная фаза системного и сердечного воспаления, которая может привести к интерстициальному и периваскулярному фиброзу. Было показано, что фиброз миокарда у пациентов с СН может быть связан с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), диастолической и систолической дисфункцией, а также повышенным риском госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [4].

По данным Д.С. Полякова с соавт. (2021), в России за 20 лет наблюдения выявлено увеличение количества больных с ХСН с 6,1 до 8,2% в 2019 г. (3,1 млн чел.). При этом расчётная выборка пациентов ХСН в Российской Федерации (РФ) может достигать 12 млн человек. В 2017 г. количество больных с ХСН III-IV функционального класса в РФ достигло 4,5 млн человек, а за последние 20 лет увеличилось с 1,8% до 3,1% [5].

В настоящее время «биомаркером» называют биологический маркер, который объективно измеряется и оценивается в качестве индикатора нормальных биологических процессов, патологических процессов или фармакологических реакций на терапевтические вмешательства [6]. Биомаркеры могут выполнять несколько функций. Их можно использовать в качестве диагностического инструмента для выявления патологии или в качестве инструмента для определения стадии заболевания, в качестве индикатора прогноза заболевания или для прогнозирования и мониторинга реакции на проводимое лечение. Исследователи установили критерии, которым должен соответствовать биомаркер, чтобы быть клинически полезным. В частности, полезный биомаркер должен позволять проводить повторные и точные измерения с быстрым временем обработки при разумных затратах, должен предоставлять информацию, которая ещё не доступна в результате тщательной клинической оценки, и его эффективность должна быть выше, чем у других доступных тестов, и он должен помогать в принятии решений и повышать эффективность клинической помощи. Биомаркер необязательно должен быть одновременно и чувствительным, и специфичным, он должен иметь основное патофизиологическое значение и, если он имеет прогностическое значение, должен использоваться либо для начала определенного лечения, либо для мониторинга во время этого лечения [6].

Материалы и методы

В статье представлен обзор литературных данных, посвящённых роли белка кардиотрофин-1 при ХСН. Были отобраны и проанализированы статьи в базах PubMed, ScienceDirect, ProQuest, GoogleScholar, Cochrane, Medline, AMED, EMBASE, CINHAL, SportDiscus, Scopus и PEDro. Поиск статей осуществлен по ключевым словам "Heart failure", "Biological markers", "Cardiotrophin-1", "Galectin-3",

"Myocardium" и их комбинациям. 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 80 публикаций, в обзор включена 21 публикация.

Биологические аспекты и механизмы действия кардиотрофина-1

Кардиотрофин-1 (СТ-1) является членом суперсемейства интерлейкинов-6 (IL-6) с молекулярной массой 21,5 кД. СТ-1 первоначально был идентифицирован, как многообещающий гипертрофический агонист *in vitro*, однако в последнее время его экспрессию связывают с патологией миокарда, системным повышением артериального давления и СН, как у животных, так и у людей [7]. Белок СТ-1 обильно экспрессируется в ткани сердца, индуцирует дифференцировку сердечных фибробластов человека в миофибробласты и стимулирует синтез белка и коллагена в культивируемых сердечных фибробластах животных и клетках гладких мышц сосудов, а также рост и пролиферацию фибробластов через сигнальные пути посредством связывания рецепторов с комплексом гликопротеин-130/ингибирующий фактор лейкемии β (gp130/LIFR β). Сверхэкспрессия СТ-1, связанная с синтезом и отложением в миокарде волокон коллагена, приводит к увеличению объема ЛЖ и снижению фракции выброса ЛЖ и способствует гипертрофии и фиброзу миокарда с прогрессированием ХСН [8].

Следует отметить, что СТ-1 активируется в сердечных фибробластах и кардиомиоцитах в ответ на механический, гуморальный, метаболический и гипоксический стресс. При остром стрессе СТ-1 проявляет защитные свойства. Однако хроническая активация обсуждаемого маркера приводит к гипертрофии кардиомиоцитов, а затем и к дисфункции ЛЖ. СТ-1 проявляет свою биологическую активность через комплекс gp130/LIFR β , который дополнительно активирует несколько сигнальных путей с различными последствиями: янус-киназа/преобразователь сигнала и активатор транскрипции (JAK/STAT3) способствует гипертрофии желудочков, в то время как p42/44 митоген-активируемая протеинкиназа (p42/44 MAPK) и фосфоинозитид-3-киназа/Akt (PI3K/Akt) ингибируют апоптоз и проявляет кардиопротекторное действие на миоциты [8].

Для изучения кардиопротекторного действия СТ-1 были разработаны стратегии на основе эмбриональных стволовых клеток, индуцирующие пролиферацию сердечных клеток-предшественников кардиомиоцитов. Фактор роста фибробластов 10 (FGF10) способствует развитию сердца и индуцирует дифференцировку кардиомиоцитов *in vitro*. Исследовали пролиферативные эффекты FGF10 на сердечные клетки-предшественники на промежуточной стадии развития кардиомиоцитов, обнаружена взаимосвязь между FGF10 и СТ-1 в пролиферации кардиомиоцитов. Мышинные стволовые клетки обрабатывали FGF10 и/или СТ-1. Дифференциальную экспрессию маркеров генов, специфичных для кардиомиоцитов,

анализировали на уровне транскриптов и белков. Существенная активация саркомерного α -актинина была обнаружена с помощью полимеразной цепной реакции, проточной цитометрии, вестерн-блоттинга и иммуноцитохимии. Таким образом, были получены доказательства того, что совместное введение FGF10/CT-1 приводит к усилению регуляции маркеров пролиферации, что указывает на синергический потенциал FGF10 + CT-1 в отношении кардиомиогенеза [9].

S. Hogas et al. (2017) продемонстрировали, что уровень содержания CT-1 в плазме крови увеличивается с тяжестью СН, а его высокие концентрации коррелируют с высокой смертностью у таких пациентов, но в отличие от конечного натрийуретического пептида про-В-типа (BNP/pro-BNP) уровень CT-1 не зависит от пола, возраста, индекса массы тела и функции почек [10].

Сердечная адаптация, вызванная CT-1, демонстрирует основные характеристики и преимущества, связанные с адаптацией к упражнениям на выносливость, и все они полностью обратимы при прекращении доставки белка CT-1. Примечательно, что введение только CT-1 обеспечивает ремоделирование миокарда, влияя на его компоненты и эндотелиоциты посредством ответа, инструктируемого кардиомиоцитами, так как CT-1 стимулирует как рост клеток, так и проваскулярный паракринный сигнал в популяции кардиомиоцитов. Результаты исследования M. Abdul-Ghani et al. (2017) показывают, что CT-1 может значительно улучшить сердечную деятельность при правожелудочковой СН в результате чего повреждённый миокард функционально восстанавливается. Активный CT-1 по ремоделированию миокарда передаётся через сложный и саморегулирующийся молекулярный сигнальный каскад. Например, CT-1 вызывает кратковременную активацию внутреннего пути гибели митохондриальных клеток, завершающуюся импульсом активации каспазы. Надёжная активация этого сигнального каскада является ключевой особенностью патологической гипертрофии, однако CT-1, по-видимому, использует способность каспазы к клеточному ремоделированию в качестве канала для инициации физиологического роста. Учёные выяснили, что каспаза стимулирует перекрывающуюся программу экспрессии генов во время физиологической и патологической гипертрофии, MEF2-зависимую транскрипцию, и что изменение продолжительности этого биологического сигнала может быть основным механизмом управления различными результатами [11].

Активация CT-1 циклин-зависимой киназы-2 (СК), по-видимому, занимает центральное место в процессе ограниченной передачи сигналов каспаз. Эксперименты убедительно свидетельствуют о том, что стимуляция CT-1 функции СК2 имеет решающее значение для ограничения активации каспазы, ключевого молекулярного шага в установлении физиологического фенотипа гипертрофии. По данным M. Abdul-Ghani et al. (2017), стимуляция CT1 ограничивает взаимодействие между киназным комплексом и каспазой и/или соответствующими субстратами каспазы, а не напрямую увеличивает активность СК2. Учёные отметили, что во время стимуляции гипертрофии паттерн активации каспазы жёстко запрограммирован внутри клетки, образуя дискретные очаги в перинуклеарных местах и попытались проследить

взаимодействие СК2/каспазы 3 с помощью анализа проксимального лигирования. Таким образом, временная активация каспазы 3 является важным этапом в процессе ремоделирования, обеспечиваемом CT-1 неизбирательное нарушение исходной активности этой протеазы приведет к снижению адаптационных возможностей миокарда, усугубляя прогрессирование заболевания [11].

Принято считать, что длительная патологическая гипертрофия сердца часто переходит в СН, что вызывает эксцентрическую гипертрофию с дилатацией камер и истончением миокарда [12]. Низкоинтенсивные тренировки на выносливость у крыс приводили к эксцентрической гипертрофии ЛЖ с увеличением отношения длины к ширине кардиомиоцитов [13]. Хотя кардиомиоциты правого желудочка (ПЖ) не показали изменений в отношении длины к ширине, авторы постулируют, что адаптивный ответ кардиомиоцитов правого желудочка может зависеть от более продолжительного или интенсивного режима упражнений, таких как высокоинтенсивные тренировки на выносливость. Кроме того, удлинение кардиомиоцитов положительно коррелировало с аэробной выносливостью у крыс, подвергавшихся тренировкам на беговой дорожке и детренировке. При тренировке длина кардиомиоцитов увеличивалась вместе с аэробной выносливостью. Описано, что увеличение отношения длины клетки к её ширине обеспечивает преимущество её выживания или даже самого организма. Некоторые клетки в условиях ограничения поступления питательных веществ (стресса) изменяют свою форму за счёт увеличению отношения длины к ширине при стимуляции CT-1, что максимизирует «отношение площади поверхности к объёму», и это позволяет эффективно использовать питательные вещества во время стресса. Напротив, сферические клетки имеют наихудшую из возможных форму для эффективного поглощения питательных веществ/субстрата. Это может частично объяснить эффекты, наблюдаемые при патологической гипертрофии из-за неспособности гипертрофированных кардиомиоцитов удовлетворять метаболические потребности [12].

Также важно отметить, что запрограммированная гибель кардиомиоцитов является важным процессом в прогрессировании дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и СН, а у пациентов с ДКМП и СН апоптоз наблюдается значительно чаще, чем у пациентов без этих заболеваний. Разумно предположить, что большая часть эксцентрической гипертрофии и удлинения кардиомиоцитов, наблюдаемых при прогрессировании ДКМП, вероятно, связана с непрямым растяжением ослабленного миокарда, что является вторичным эффектом прямой потери кардиомиоцитов из-за апоптоза. В контексте исследования и предложенной модели S. Sharif et al. (2021) показывают, что стимуляция CT-1 не приводит к гибели клеток, а скорее наблюдаемое удлинение кардиомиоцитов является результатом физиологического процесса гипертрофии [14].

Способность CT-1 ремоделировать миокард и сосуды подразумевает, что он может быть эффективен в борьбе с миопатиями и ишемической болезнью сердца в целом. Например, масштабируемая и обратимая гипертрофия, возникающая в результате стимуляции CT-1, может улучшать сократительную функцию постинфарктного миокарда, в то время как проангиогенная

и антифибротическая активности уменьшают потерю функционального миокарда, которая происходит в течение нескольких недель после первоначальной стимуляции. Ранее в эксперименте на модели инфаркта у грызунов в течение 8 недель после перевязки левой нисходящей коронарной артерии, описано, что обсуждаемый белок способствует уменьшению размера рубца и улучшению сократительной способности миокарда. Сердечная мышца у грызунов более устойчива к образованию коллатеральных сосудов по сравнению с человеческим сердцем, тем не менее, эти наблюдения дают сильный стимул для изучения СТ-1 в качестве жизнеспособной терапии «омоложения» миокарда в условиях ишемического повреждения. Предложено, что СТ-1 может стать эффективным средством для улучшения сердечной функции при широком спектре кардиопатологий [14].

Хотя патологическая гипертрофия часто становится необратимой и переходит в СН, фенотип может быть обращен вспять при ограниченных обстоятельствах. Например, было показано, что ингибирование цГМФ-фосфодиэстеразы 5А (ФДЭ5А) предотвращает и обращает вспять патологическую гипертрофию сердца, вызванную перегрузкой давлением. Кроме того, кальциневрин-зависимая патологическая гипертрофия сердца частично обратима при устранении активности кальциневрина, а также при использовании антигипертензивных препаратов (бета-блокаторы и блокаторы ангиотензиновых рецепторов) [15].

Для экспресс-определения уровня СТ-1 в плазме крови разработана методика хемилюминесцентного иммуноанализа на основе покрытых стрептавидином парамагнитных частиц (MPs-CLIA) в сочетании с захватывающим антителом (биотин-меченым антителом против СТ-1, bio-Ab) и отделением иммунных комплексов от сложного матрикса. Хемилюминесцентный иммуноанализ, используемый в ультрамикрoанализе биологических веществ, благодаря высокой специфичности и чувствительности, хорошей воспроизводимости и простоты выполнения в последнее время применяется широко. По сравнению с другими известными методами анализа уровня СТ-1 исследование MPs-CLIA значительно сокращает время обнаружения всего на 1 час, в то время как широко применяемый иммуноферментный анализ (ELISA) требует времени больше на 4–5 часов. Кроме того, систематический проверочный анализ показал, что новый метод обладает достаточной точностью, правильностью и надёжностью для количественного СТ-1. Этот разработанный иммунохемилюминесцентный анализ станет значимым диагностическим инструментом для дальнейшего изучения клинической ценности СТ-1 [16, 17].

Y. Ping et al. (2021) обследовали 100 больных с ХСН в возрасте от 22 до 84 лет. Проведённый авторами метод хемилюминесцентного иммуноанализа демонстрирует линейную зависимость от 7,8 пг/мл до 200 нг/мл с пределом обнаружения 1,0 пг/мл. Извлечение образцов человеческой плазмы с добавлением при низком (10 пг/мл), среднем (100 пг/мл) и высоком (800 пг/мл) уровнях СТ-1 составило 96%, 104% и 110% соответственно. Вариация внутрианалитического коэффициента трёх образцов составила 8,92%, 6,69% и 3,54% соответственно, а вариация коэффициента между анализами составила 9,25%, 10,9%

и 4,3% соответственно. Представленные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности, широком линейном диапазоне, приемлемой точности данного метода [16].

Взаимосвязь СТ-1 с другими прогностическими биомаркерами при СН

Изучается роль ещё одного биомаркера в патогенезе СН — галектина-3 (Gal-3). Gal-3 является членом семейства лектинов, связывающих β-галактозид, который экспрессируется в воспалительных клетках, сердечных и сосудистых клетках, почках, и жировой ткани. Уровни Gal-3 повышены в миокарде и плазме пациентов с ХСН, и его уровни коррелируют с некоторыми маркерами ЕСМ в сыворотке крови. Предыдущие исследования на экспериментальных моделях продемонстрировали, что Gal-3 играет роль в воспалении и фиброзе при различных патологиях, таких как гипертензия, ожирение, гиперальдостеронизм и перегрузка давлением из-за его профибротических и провоспалительных свойств [18, 19, 20].

Хотя СТ-1 и Gal-3 активируются альдостероном посредством активации минералокортикоидных рецепторов и, по-видимому, имеют общие профибротические механизмы, данных о взаимодействии между ними не так много [20]. E. Martinez-Martinez et al. (2019) исследовали, регулирует ли СТ-1 Gal-3 и может ли Gal-3 опосредовать провоспалительные и профибротические эффекты СТ-1 на миокард. С этой целью был использован протеомный подход для характеристики изменения протеостаза в сердечных фибробластах человека, подвергшихся воздействию СТ-1. Кроме того, взаимодействие между СТ-1 и Gal-3, а также его влияние на ремоделирование сердца было проанализировано *in vitro* в сердечных фибробластах человека и *in vivo* на трех различных моделях животных, включая крыс с артериальной гипертонзией, диастолической дисфункцией и СН. У пациентов с СН гипертонической этиологии оценивались ассоциации СТ-1 и Gal-3 на миокардиальном и циркулирующем уровнях, а также влияние их комбинации на клинический исход. Авторы предполагают, что СТ-1 активирует Gal-3, который в свою очередь опосредует провоспалительные и профибротические эффекты миокарда СТ-1. Повышение уровня обеих молекул у пациентов с СН определяет подгруппу пациентов с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности. Ось СТ-1/Gal-3 выступает в качестве потенциальной терапевтической мишени и потенциального прогностического биомаркера при СН [8, 19].

О.Н. Огуркова с соавт. (2021) определяли уровни СТ-1 в сыворотке крови и его взаимосвязь с уровнем про-В-типа NT-proBNP у 76 больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и у 31 пациента с тяжёлой дисфункцией ЛЖ с третьим типом постинфарктного ремоделирования ЛЖ и низкой фракцией выброса менее 30%. Методом иммуноферментного анализа определяли содержание СТ-1 и С-реактивного белка в крови. Методом мультиплексного иммуноанализа с использованием системы FLEXMAP 3D Luminex Corporation оценивали уровни NT-proBNP в сыворотке крови. Содержание СТ-1 в сыворотке крови у больных обструктивной ГКМП было выше, чем в группе пациентов с тяжёлой дисфункцией ЛЖ. Исследование концентрации

NT-proBNP в сыворотке крови показало увеличение содержания в обеих группах пациентов. Медиана концентрации NT-proBNP и С-реактивного белка у пациентов с тяжёлой дисфункцией ЛЖ была повышена по сравнению с медианой концентрации у больных обструктивной ГКМП. У больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН показано увеличение содержания СТ-1 в сыворотке крови. По данным авторов у больных обструктивной ГКМП с хронической диастолической СН повышение уровней СТ-1 и NT-proBNP прямо взаимосвязано друг с другом [21].

Заключение

ХСН является актуальной медико-социальной проблемой как во всем мире, так и в нашей стране, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости и смертности, а также её выраженным влиянием на качество жизни пациентов. По имеющимся представлениям фиброз миокарда играет важную роль в этиопатогенезе ХСН. В качестве диагностического биомаркера при ХСН рассматривается роль белка СТ-1.

СТ-1 представляет собой белок семейства IL-6, оказывающий гипертрофическое и цитопротекторное действие на кардиомиоциты. Уровень СТ-1 увеличивается при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как ХСН, гипертония, кардиомиопатия. СТ-1 экспрессируется различными клетками, преимущественно кардиомиоцитами, эндотелиальными клетками сосудов и адипоцитами.

Сердечные миоциты и сердечные фибробласты могут продуцировать СТ-1 при биомеханическом стрессе, при действии гуморальных факторов. Анализ литературы показывает, что при СН растяжение желудочков, вызванное перегрузкой давлением или объёмом, является основным стимулом высвобождения миокардом СТ-1, что способствует фиброзу за счёт стимуляции и дифференцировки фибробластов в миофибробласты. Таким образом, СТ-1 выступает в качестве кандидата на роль патогенного про-фибротического фактора у больных СН. Однако, с другой стороны, повышенная экспрессия СТ-1 приводит к синтезу коллагена в сердечных фибробластах человека, что также способствует фиброзу, развитию гипертрофии и дисфункции кардиомиоцитов. Это значит, что повышенная экспрессия СТ-1 при сердечной патологии человека может отражать и компенсаторный ответ, который ограничивает прогрессирование заболевания за счёт биологической ремоделирующей активности СТ-1. Хотя было показано, что уровень СТ-1 увеличивается в крови у пациентов с СН, нет однозначных данных о механизмах, участвующих в фиброзе и ремоделировании миокарда при СН. В то же время результаты исследований указывают на антиапоптотическое и кардиопротекторное действие СТ-1 на миоциты. С учётом роли СТ-1 в этиопатогенезе СН увеличение содержания в крови СТ-1 может быть рассмотрено в качестве сердечного биомаркера как для диагностической, так и для прогностической оценки фиброза и ремоделирования миокарда при СН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lindmark K, Boman K, Olofsson M, Törnblom M, Levine A, et al. Epidemiology of heart failure and trends in diagnostic work-up: a retrospective, population-based cohort study in Sweden. *Clin Epidemiol.* 2019;11:231-244. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S170873>
2. Agra RM, Fernandez-Trasancos A, Diaz-Rodriguez E, Cordero A, Varela-Román A, et al. Nu-trients restriction upregulates adiponectin in epicardial or subcutaneous adipose tissue: impact in de novo heart failure patients. *Int J Med Sci.* 2018;15(5):417-424. <https://doi.org/10.7150/ijms.22854>
3. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest.* 2017;127(5):1600-1612. <https://doi.org/10.1172/JCI87491>
4. Ravassa S, López B, Querejeta R, Echegaray K, San José G, et al. Phenotyping of myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. Influence on clinical outcome. *J Hypertens.* 2017;35(4):853-861. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001258>
5. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
6. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(22):e1054-e1091. Erratum in: *Circulation.* 2017;136(19):e345. PMID: 28446515. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000490>
7. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res.* 2018;123(5):614-629. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312706>
8. Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, Ravassa S, Buonafina M, et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in Cardiac Fibrosis and Inflammation. *Hypertension.* 2019;73(3):602-611. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874>
9. Khosravi F, Ahmadvand N, Wartenberg M, Sauer H. Induction of Stem-Cell-Derived Cardiomyogenesis by Fibroblast Growth Factor 10 (FGF10) and Its Interplay with Cardiotrophin-1 (CT-1). *Biology (Basel).* 2022;11(4):534. <https://doi.org/10.3390/biology11040534>
10. Hogas S, Bilha SC, Branisteanu D, Hogas M, Gaipov A, et al. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. *Arch Med Sci.* 2017;13(4):897-913. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58664>
11. Abdul-Ghani M, Suen C, Jiang B, Deng Y, Weldrick JJ, et al. Cardiotrophin 1 stimulates beneficial myogenic and vascular remodeling of the heart. *Cell Res.* 2017;27(10):1195-1215. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.87>
12. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-1356. <https://doi.org/10.1002/ehf.1858>
13. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.

- Circulation*. 2018;138(9):861-870.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646>
14. Sharif S, Saleem A, Naz S, Rashid F, Iqtedar M, et al. Increased Expression of Cardiotrophin-1 in Cardiomyopathy Patients. *Balkan J Med Genet*. 2021;24(1):21-26.
<https://doi.org/10.2478/bjmg-2021-0008>
15. Vega RB, Konhilas JP, Kelly DP, Leinwand LA. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. *Cell Metab*. 2017;25(5):1012-1026.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.025>
16. Ping Y, Wang X, Dai Y, Wang D, Liu W, et al. A quantitative detection of Cardiotrophin-1 in chronic heart failure by chemiluminescence immunoassay. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(4):e23570.
<https://doi.org/10.1002/jcla.23570>
17. Ben Aissa A, Herrera-Chacon A, Pupin RR, Sotomayor MDPT, Pividori MI. Magnetic molecularly imprinted polymer for the isolation and detection of biotin and biotinylated biomolecules. *Biosens Bioelectron*. 2017;88:101-108.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.07.096>
18. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, Do QT, Firat H, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(2):177-191.
<https://doi.org/10.1002/ehf.696>
19. Arrieta V, Martinez-Martinez E, Ibarrola J, Alvarez V, Sada-ba R, et al. A role for galectin-3 in the development of early molecular alterations in short-term aortic stenosis. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(10):935-949.
<https://doi.org/10.1042/CS20170145>
20. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Павлова В.А., Борисов Г.И., Аверченко К.А., и др. Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4752.
Ionin V.A., Barashkova E.I., Pavlova V.A., Borisov G.I., Averchenko K.A., et al. What is the role of profibrogenic and proinflammatory factors in developing atrial fibrillation associated with metabolic syndrome components? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4752. (In Russ.)
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4752>
21. Огуркова О.Н., Павлюкова Е.Н., Сулова Т.Е. Исследование содержания кардиотрофина-1 в сыворотке крови у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(2):70-75.
Ogurkova O.N., Pavlyukova E.N., Suslova T.E. Serum levels of cardiotrophin-1 in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and in patients with severe left ventricular dysfunction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(2):70-75. (In Russ.)
<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-70-75>

Информация об авторах

Пахнова Лия Руслановна, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; pahnova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4021-325X>

Башкина Ольга Александровна, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; bashkina1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Воронина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; voroninaluda74@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>

Вклад авторов

Л.Р. Пахнова — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ материала, написание текста рукописи;

О.А. Башкина, Л.П. Воронина — разработка дизайна исследования, редактирование статьи и ее окончательное утверждение.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Liya R. Pakhnova, Cand. Sci (Med.), Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; pahnova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4021-325X>

Olga A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; bashkina1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

Lyudmila P. Voronina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; voroninaluda74@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>

Authors' contribution

L.R. Pakhnova — research design development, review of publications on the topic of the article, analysis of the data, writing the text of the manuscript;

O.A. Bashkina, L.P. Voronina — research design development, editing the article and its final approval.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 18.08.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 23.10.2023

Принята к публикации / Accepted: 25.10.2023

Оригинальная статья

УДК: 616-008.63-95-12-456

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-114-121>

Динамика показателей функционального состояния организма и работоспособности у детей младших классов с разной школьной успешностью

А.М. Левчин¹, А.А. Лебеденко¹, И.Б. Ершова², А.Г. Роговцова²

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

²Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Луганск, Луганская Народная Республика, Россия

Автор, ответственный за переписку: Алёна Геннадиевна Роговцова, alena.stetsenko.2020@mail.ru.

Аннотация. Цель: изучение показателей функционального состояния организма и работоспособности в динамике обучения у детей младших классов с разной школьной успешностью. **Материалы и методы:** исследование включало 573 ученика младших классов. I группа — 82 ученика с отличной успеваемостью, II группа — 491 ребенка с хорошей успеваемостью. Определялись вегетативный индекс Кердо (ВИК), проба Руфье, проба Генчи, адаптационный показатель (АП) методом Ф. Халберга. Умственную работоспособность младших школьников исследовали при помощи таблиц Шульте. **Результаты:** значения ВИК у детей I группы были в 2,5–3,5 раза выше, чем у детей II группы. Разница индекса Руфье между группами нарастала, составив в 4-м классе 32,88%. Проба Генчи характеризовалась более низкими значениями (на 1–2 сек.) у детей I группы. Разница адаптационного показателя в 1-м классе составила 4,73 сек., в 4-м — 6,86 сек. Таблицы Шульте показали более высокие значения эффективности работы, вработываемости и коэффициента выносливости наряду со снижением скоростно-силовых показателей и физической выносливости. **Заключение:** к концу обучения в начальной школе вегетативное равновесие у детей I группы находится между нормо- и симпатикотонией. Проба Генчи позволила установить недостаточную устойчивость организма к гипоксии. Дети II группы демонстрировали лучшие адаптационные возможности ССС, скоростно-силовые показатели и физическую выносливость. Полученные данные необходимо учитывать в педагогическом процессе с младшими школьниками и требуют разработки дифференцированных оздоровительных мероприятий.

Ключевые слова: школьники, здоровье, успеваемость.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Левчин А.М., Лебеденко А.А., Ершова И.Б., Роговцова А.Г. Динамика показателей функционального состояния организма и работоспособности у детей младших классов с разной школьной успешностью. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):114-121. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-114-121.

Dynamics of indicators of the functional state of the body and working capacity in young schoolchildren with different school success

A.M. Levchin¹, A.A. Lebedenko¹, I.B. Ershova², A.G. Rogovtsova²

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

²Lugansk State Medical University named after St. Luke, LPR, Russia

Corresponding author: Alyona G. Rogovtsova, alena.stetsenko.2020@mail.ru.

Abstract. Objective: to study the indicators of the functional state of the body and working capacity in the dynamics of learning in elementary school children with different school success. **Materials and methods:** the study included 573 elementary school students. Group I — 82 students with excellent academic performance Group II — 491 children with good academic performance. The vegetative index of Kerdo (VIC), the Rufier test, the Genchi test, and the adaptive index (AP) were determined by the method of F. Halberg. The mental performance of younger schoolchildren was studied using Schulte tables. **Results:** the values of VIC in group I children were 2.5–3.5 times higher. The difference in IR between the groups increased, amounting to 32.88% in the 4th grade. The Gencha sample was characterized by lower values (by 1–2 seconds) in group I children. The difference in AP in the 1st grade was 4.73 sec., then in the 4th grade — 6.86 sec. The Schulte tables showed higher values of work efficiency, workability and endurance coefficient along with a decrease in speed and strength indicators and physical endurance. **Conclusions:** by the end of primary school, the vegetative balance in group I children is between normo- and sympathicotonia. The Gencha test made it possible to establish insufficient resistance of the body to hypoxia. Children of group II demonstrated better adaptive capabilities of

the CCC, speed and strength indicators and physical endurance. The data obtained must be taken into account in the pedagogical process with younger schoolchildren and require the development of differentiated recreational activities.

Keywords: schoolchildren, health, academic performance.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Levchin A.M., Lebedenko A.A., Ershova I.B., Rogovtsova A.G. Dynamics of indicators of the functional state of the body and working capacity in young schoolchildren with different school success. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):114-121. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-114-121.

Введение

Начало школьного обучения является одним из самых сложных периодов в жизни ребенка, в котором значимую роль играет успешная результативность деятельности. Понятие школьной успешности тесно связано с умением достигать хороших результатов в учёбе и рассматривается как когнитивно-аффективное, оценочно-самооценочное, нервно-психическое состояние удовлетворенности от реализации своих способностей [1].

Успешность обучения зависит как от условий, в которых находится ребенок, так и от его внутреннего потенциала, особенностей не только интеллекта, но и функционального состояния организма, его работоспособности. В этом ключе становится понятным, что для успешного учебного процесса крайне важным является соответствующий уровень здоровья и физической подготовленности, которые обеспечивают оптимальную адаптацию к школьным нагрузкам [2]. И именно это обусловило то, что основная масса работ посвящена причинам и анализу неуспешного обучения в школе, слабо успевающим ученикам, включая как психологические стороны, так и факторы, характеризующие соматический статус [3, 4]. Здоровью же интеллектуально одаренных детей посвящены единичные работы [5].

Цель исследования — изучение показателей функционального состояния организма и работоспособности в динамике обучения у детей младших классов с разной школьной успешностью.

Материалы и методы

В открытое проспективное нерандомизированное сравнительное исследование, проводимое в течение 2018–2023 гг., вошли дети 1–4 классов средних общеобразовательных школ г. Ростова-на-Дону ($n=631$). Все дети были разделены на две группы. В I группу вошло 82 ученика (36 мальчиков и 30 девочек) с отличной успеваемостью и набравшие в тестах Е. Торренса 66 баллов и выше, Д. Векслера и по шкале интеллекта Стэнфорд-Бине — 120 и более баллов. Во II группу — 491 ученик (252 мальчика и 239 девочек) с хорошей успеваемостью, которые набрали по шкале интеллекта Стэнфорд-Бине и в тесте Д. Векслера 90–119 баллов, а в тесте Е. Торренса — 40–65 баллов.

Критерии включения: дети 1–4 классов (7–10 лет), подписанное родителями/опекунами информационное согласие на участие в исследовании, отсутствие декомпенсированных состояний/заболеваний. Критерии исключения: дети младше 7 или старше 10 лет, неподписанное родителями/опекунами информационное согласие на участие в исследовании, наличие декомпенсированных состояний/заболеваний.

Для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы детей, в частности соотношения

возбудимости её симпатического и парасимпатического отделов, определялся вегетативный индекс Кердо (ВИК), который рассчитывался по формуле:

$$(1 - D / ЧСС) \times 100\%,$$

где D — величина диастолического давления, ЧСС — частота сердечных сокращений за 1 минуту.

Исходный вегетативный тонус оценивался следующим образом: нормотония — вегетативный индекс Кердо (ВИК) от -10 до $+10$; симпатикотония — ВИК более $+10$; ваготония — ВИК менее -10 . При полном вегетативном равновесии в сердечно-сосудистой системе ВИК = 0 .

Если коэффициент положительный, то преобладает симпатическое влияние. Если отрицательный — парасимпатическое [6].

Способность сердечно-сосудистой системы ребенка адаптироваться к физическим нагрузкам малой мощности (переносимость динамической нагрузки) определяли с использованием пробы Руфье. Индекс Руфье (ИР) рассчитывался по формуле:

$$4 \times (P1 + P2 + P3) - 200/10,$$

где $P1$ — частота пульса в покое, $P2$ — частота пульса за первые 15 секунд первой минуты восстановления, $P3$ — частота пульса за последние 15 секунд первой минуты восстановления. Для оценки результатов использовали следующую шкалу: 1) ИР ≤ 3 — работоспособность «отличная»; 2) ИР находится в диапазоне от 4 до 6 — «хорошая»; 3) ИР от 7 до 9 — «средняя»; 4) ИР от 10 до 14 — «удовлетворительная». 5) ИР — 15 и более — «плохая»¹.

Оценку функционального состояния кислородообеспечивающих систем организма исследовали при помощи пробы Генчи (максимального времени задержки дыхания после глубокого выдоха)². За показатели нормы у мальчиков в возрасте 7, 8, 9 и 10 лет были приняты 14, 18, 19 и 22 сек., у девочек, соответственно, — 15, 17, 18 и 21 сек.³ В связи с отсутствием статистической разницы в ходе исследования гендерные группы были объединены.

Адаптационный показатель (АП) определяли методом Фридриха Халберга (длительность индивидуальной минуты). У детей с высокими способностями к адаптации индивидуальная минута превышает минуту физического

¹ Буйкова О. М., Булнаева Г.И. Функциональные пробы в лечебной и массовой физической культуре: учебное пособие. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Курс лечебной физкультуры и спортивной медицины. Кафедра физического воспитания. Иркутск: ИГМУ;2017:24.

² Буйкова О. М., Булнаева Г.И. Функциональные пробы в лечебной и массовой физической культуре: учебное пособие. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Курс лечебной физкультуры и спортивной медицины. Кафедра физического воспитания. Иркутск: ИГМУ;2017:24.

³ Шурыгина Ю. Ю. Научно-практические основы здоровья: Учебное пособие. Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ;2009:220.

Таблица / Table 1

Функциональные показатели и адаптационный потенциал у детей обследуемых групп, $M \pm \sigma$
Functional indicators and adaptive potential in children of the examined groups, $M \pm \sigma$

Показатели групп Group indicators		1 класс 1st class	2 класс 2nd class	3 класс 3rd class	4 класс 4th class
Веgetативный индекс Кердо, усл. ед. Kerdo vegetative index, conventional units	I	11,09±3,98***	9,74±3,80***	10,68±3,96***	14,91±7,87***
	II	4,12±5,98	3,28±5,76	3,97±6,20	4,94±7,09
Индекс Руфье, усл. ед. Rufier Index, conventional units	I	10,08±5,61	9,70±5,34**	9,53±5,07***	8,79±4,62***
	II	8,72±12,19	7,61±11,30	7,02±10,64	5,90±10,86
Проба Генча, с. Gencha Sample, s.	I	14,08±4,52	16,73±4,62*	17,64±5,07*	20,68±5,34*
	II	15,03±10,64	18,31±11,52	19,56±13,07	22,62±13,52
Адаптационный показатель Adaptation indicator	I	43,32±10,50*	46,93±11,86**	48,01±13,66**	48,84±13,30**
	II	48,05 ±32,80	53,06±33,02	54,46±35,23	55,70±33,24

Примечание: * — достоверно значимая разница отличий с показателями детей II группы в аналогичный возрастной период ($p < 0,05$), ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Note: * — significantly significant difference in differences with the indicators of group II children in the same age period ($p < 0,05$), ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

времени. У младших школьников с невысокими способностями к адаптации индивидуальная минута ниже физического времени. Тест проводился с учётом возраста ребенка⁴.

Для оценки физической подготовленности мы совместно с педагогами физической культуры провели тестирование детей на уроках по показателям, которые отражают уровень ведущих физических качеств: общей выносливости (модифицированный тест К. Купера — 6-минутный бег, м), скоростно-силовых способностей (тест — прыжок в длину с места, см); двигательной ловкости и координации (челночный бег 3х10 м, сек.)^{5,6}.

Умственную работоспособность младших школьников исследовали при помощи таблиц Шульте, определяя степень вратываемости, эффективность работы и утомляемость [7].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в операционной системе Windows XP с использованием программ «Microsoft Office Excel 7.0» и «Statistica 10.0» (США). Для определения достоверности различий в альтернативных выборках в связи с распределением показателей отличным от нормального использовали U-критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок. Анализ количественных показателей двух связанных выборок в динамике определялся с помощью W-критерия Уилкоксона. Количественные признаки характеризовали с помощью расчёта среднего арифметического значения и среднего квадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость результатов устанавливали при $p < 0,05$.

⁴ Каинов А.Н., Курьерова Г.И. Физическая культура. 1-11 классы. Комплексная программа В.И. Ляха, А.А. Зданевича. ФГОС. Изд. «Учитель»; 2018:16.

⁵ Рубанович В. Б. Врачебно-педагогический контроль при занятиях физической культурой: учебное пособие. 3-е изд., испр. и доп. Москва: Издательство Юрайт; 2020:253.

⁶ Методика «Таблицы Шульте». Альманах психологических тестов. М.; 1995:112-116.

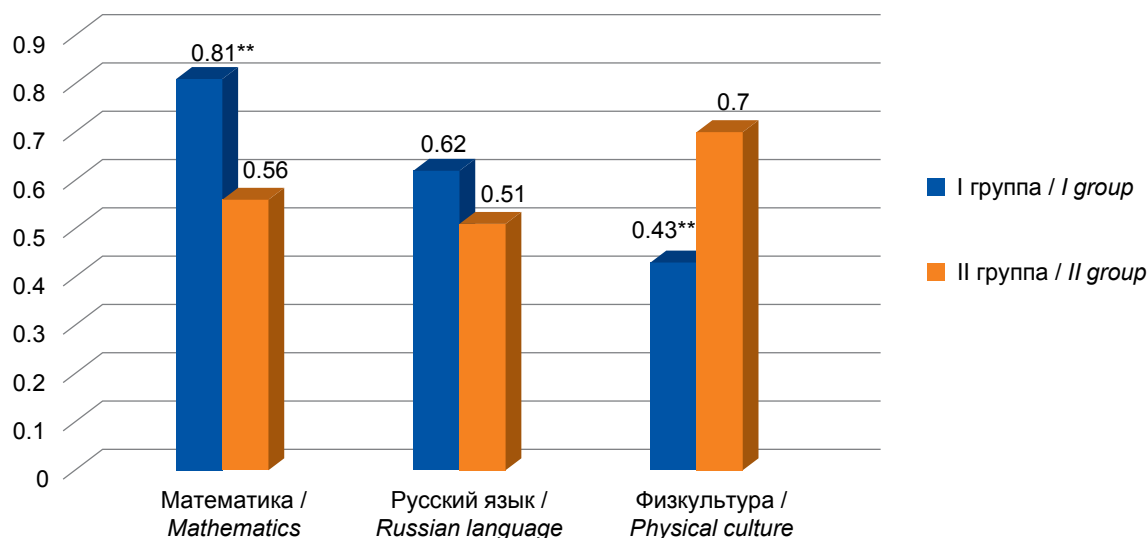
Результаты

Оценка функционального состояния вегетативной нервной системы показала, что значения ВИК у школьников I группы на всем протяжении обучения в начальных классах были статистически значимо выше по сравнению со II группой (табл.1).

Более детальный анализ позволил установить, что во 2-м классе наблюдалось снижение показателей в обеих группах с последующим нарастанием в 3-м и 4-м классах. В результате уровни ВИК в 4-м классе у детей I группы были статистически значимо выше таковых в 1-м классе и составили в конце обучения в начальной школе в среднем 14–15 усл. ед., что является пограничными значениями между нормо- и симпатикотонией. Означенные показатели вегетативного индекса были в 3 раза выше по сравнению с контрольной группой ($4,94 \pm 0,32$ усл. ед.).

Учитывая, что функциональное вегетативное состояние отражается на работоспособности всех органов и систем и в первую очередь на сердечной деятельности, мы исследовали способность сердца адаптироваться к физическим нагрузкам по показателю сердечной деятельности (ПСД) в пробе Руфье. Анализ результатов показал отсутствие достоверной разницы между значениями индекса Руфье у детей обследуемых групп в 1-ом классе. Однако уже со 2-го класса обучения в школе показатели означенного индекса были ниже у детей II группы, что свидетельствовало о более развитых адаптационных возможностях сердечно-сосудистой системы. В дальнейшем разницы между сравниваемыми группами продолжала нарастать, составив в 4-м классе 32,88%.

Оценить функциональное состояние не только сердечно-сосудистой, но и дыхательной системы нам позволила проба Генчи, определяющая реакцию на дефицитарность кислорода и позволяющая судить о кислородном обеспечении организма. Исследование показало, что, начиная со 2-го класса, между детьми сопоставляемых групп наблюдалась статистически значимая разница



Примечание: ** — достоверно значимая разница отличий с показателями детей II группы ($p < 0,01$).

Note: ** — significantly significant difference in differences with the indicators of children of group II ($p < 0,01$).

Рисунок 1. Взаимосвязь длительности индивидуальной минуты учащихся с успеваемостью по разным предметам
Figure 1. The relationship of the duration of an individual minute of students with academic performance in different subjects

показателей, которая проявлялась более низкими значениями (на 1–2 сек.) у детей I группы, указывая на недостаточную устойчивость организма к гипоксии.

Учитывая описанную в литературе [8] взаимообусловленность между значениями соматовегетативных сдвигов и адаптивными показателями, определяемыми методом Ф. Халберга «длительность индивидуальной минуты», мы проанализировали динамику изменений в данном тесте у обследуемых групп детей. Исследование адаптационного потенциала методом Ф. Халберга «длительность индивидуальной минуты» показало, что у детей основной группы индивидуальная минута короче. Причем если разница в 1-м классе составила 4,73 сек., то в 4-м классе — 6,86 сек. Достоверные различия между показателями у девочек и мальчиков отсутствовали.

Проведённый погрупповой анализ длительности одной минуты в конце уроков показал следующие коррелятивные связи с достижениями на занятиях. У детей I группы наблюдалась сильная взаимосвязь на уроках математики (рис. 1), в то время как у младших школьников II группы таковая выявлена на уроках физкультуры.

Дальнейшее исследование было направлено на изучение умственной работоспособности, не требующей значительных энергозатрат, но диктующей необходимость концентрации внимания, скорости мышления и эффективности мыслительного процесса.

Исследование показало, что эффективность умственной работы у отлично успевающих детей I группы на всем протяжении наблюдения в начальных классах была выше (на 8,76–11,78 сек. в среднем) по сравнению со II группой, о чём свидетельствуют более низкие значения времени, необходимого на решение интеллектуальных задач (табл. 2). Причём в обеих группах отмечался повозрастной динамичный рост производительности. Статистически значимая разница между показателями у мальчиков и девочек отсутствовала, как и в предыдущих тестах.

Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении коэффициента вработываемости. У младших школьников I группы в течение всего периода обучения в начальных классах вработываемость детей была более быстрой (в среднем на 0,09–0,13 баллов) в сопоставлении со II группой.

Анализ коэффициентов выносливости позволил выявить, что устойчивость внимания у мальчиков I группы в первых-третьих классах выше (на 14,11–20%) по сравнению с таковыми II группы, о чём свидетельствуют более низкие показатели. В четвертых классах разница нивелировалась. У девочек же на протяжении всего периода наблюдения утомляемость была ниже (на 15,23–22,1%) в сопоставлении со значениями девочек II группы.

Параллельно с этими исследованиями наша работа была направлена на изучение показателей физического развития и прежде всего физической выносливости. Результаты позволили установить, что показатели 6-минутного бега характеризующие данное качество, имели более низкие уровни в группе детей с высокими интеллектуальными способностями. Статистически значимая разница значений как у мальчиков, так и девочек I группы наблюдалась уже с 1-го класса обучения в школе по сравнению с таковыми во II группе (табл. 3). Причём независимо от гендерной принадлежности разбег между показателями нарастал по мере взросления детей (в среднем от 59,21 м в первом классе до 138,94 м в 4-м).

Анализ скоростно-силовых умений у младших школьников выявил аналогичную динамику показателей. Результаты прыжков в длину с места, которые продемонстрировали дети начальных классов, также позволили установить более низкие значения у младших школьников I группы по сравнению с II группой независимо от гендерной принадлежности. Разница показателей нарастала в среднем от 14,56 м в 1-м классе до 25,42 м в 4-м.

Таблица / Table 2

Показатели умственной работоспособности таблицы Шульте, М±σ
Mental performance indicators of the Schulte table, M±σ

Показатели <i>Indicators</i>	Группы <i>Groups</i>	1 класс <i>1st class</i>	2 класс <i>2nd class</i>	3 класс <i>3rd class</i>	4 класс <i>4th class</i>
Эффективность работы, сек. <i>Work efficiency, seconds</i>	Им/Іb	50,24±13,50**	45,31±15,48**	40,22±10,44**	35,94±10,2**
	Ід/Іg	49,34±11,95**	44,46±15,12**	40,20±9,64**	36,62±9,70**
	Ім/ІІb	59,95±47,92	56,28±53,00	51,48±59,04	45,72±48,78
	Ід/ІІg	59,17±43,75	55,78 ±50,08	51,57±58,75	46,31±50,70
Коэффициент вработываемости, баллы <i>Workability coefficient, points</i>	Им/Іb	0,83±0,12*	0,79±0,11*	0,77±0,12*	0,73±0,10*
	Ід/Іg	0,80±0,05*	0,75±0,16**	0,76±0,15**	0,76±0,14*
	Ім/ІІb	0,92±0,32	0,90 ± 0,47	0,89±0,43	0,85±0,32
	Ід/ІІg	0,90±0,46	0,88±0,30	0,89±0,61	0,87±0,44
Коэффициент выносливости (утомляемости), баллы <i>Endurance coefficient (fatigue), points</i>	Им/Іb	0,84±0,18**	0,83±0,17*	0,82±0,24*	0,84±0,30
	Ід/ІІg	0,80±0,12**	0,80±0,22*	0,81±0,16*	0,82±0,15*
	Ім/ІІb	0,99±0,46	0,97±0,79	0,95±0,75	0,93±0,96
	Ід/ІІg	0,97±0,61	0,95±0,60	0,93±0,59	0,94±0,61

Примечание: * — достоверность отличий с показателями детей II группы в аналогичный возрастной период ($p<0,05$), ** — $p<0,01$.

Note: * — the reliability of differences with the indicators of group II children in the same age period ($p<0,05$), ** — $p<0,01$.

Таблица / Table 3

Показатели физической выносливости детей, М±σ
Indicators of physical endurance of children, M±σ

Показатели <i>Indicators</i>	Группы <i>Groups</i>	1 класс <i>1st class</i>	2 класс <i>2nd class</i>	3 класс <i>3rd class</i>	4 класс <i>4th class</i>
Выносливость, 6-мин. бег, м <i>Endurance, 6-minutes running, m</i>	Им/Іb	821,31±102,84*	952,5±169,92*	1000,3±186,72*	1014,1±210,66*
	Ід/Іg	780,32±88,50*	851,1±105,98*	934,0±144,23*	850,21±170,53*
	Ім/ІІb	887,11±301,53	1050,17±460,2	1120,14±530,2	1135,11±596,1
	Ід/ІІg	840,54±284,92	915,41±320,94	1025,31±464,10	980,47±494,87
Скоростно-силовые, прыжки в длину с места, см S <i>speed-power, long jump from a place, cm</i>	Им/Іb	110,04±23,88*	122,07±24,0*	126,71±24,72*	137,14±33,72*
	Ід/Іg	108,21±18,74*	119,14±19,45*	124,01±25,31*	133,11±25,86*
	Ім/ІІb	125,72±79,51	141,19±80,93	150,21±87,91	162,63±98,87
	Ід/ІІg	123,72±61,84	136,01±63,23	142,14±78,84	153,80±82,09
Координаци-онные, челночный бег 3×10 м, с <i>Coordination, shuttle run 3×10 m, s</i>	Им/Іb	10,81±2,52	10,11±2,34	10,05±1,92*	9,71±1,62*
	Ід/Іg	11,30±2,95	10,76±2,35	10,58±1,80*	10,20±1,42*
	Ім/ІІb	10,32±6,34	9,40±5,71	9,01±4,76	8,60±3,80
	Ід/ІІg	10,61±6,33	10,01±5,87	9,47±4,79	9,40±3,55

Примечание: * — достоверно значимая разница отличий с показателями детей II группы в аналогичный возрастной период ($p<0,05$).

Note: * — significantly significant difference in differences with the indicators of group II children in the same age period ($p<0,05$).

Координационные качества, определяемые нами в челночном беге (3×10 м) детей на протяжении как первого, так и второго класса не имели статистической разницы в показателях. Но уже с 3-го класса результаты у мальчиков и девочек контрольной группы были лучше, о чем свидетельствуют данные анализа средних показателей: 10,15 у детей I группы и 9,00 (3×10 м, с).

Обсуждение

Выявленная динамика показателей функционального состояния вегетативной нервной системы у детей с высокой успеваемостью свидетельствует о возрастании симпатического влияния, что сопровождается напряжением систем регуляции и затруднением адаптации в процессе обучения.

Взаимообусловленность вегетативного состояния и реактивных свойств сердечно-сосудистой системы (в первую очередь свойств сердца) обусловила в данной группе детей более высокие значения показателей индекса Руфье, отражающих способность сердца адаптироваться к физическим нагрузкам. Указанные процессы у младших школьников высокого интеллектуального уровня проходят на фоне снижения функциональных резервов кардиореспираторной системы, обеспечивающих работу остальных систем организма, о чём свидетельствуют более низкие результаты проб Генче. Всё перечисленное нашло отражение в невысоких показателях АП, исследованного в тесте «индивидуальной минуты», что свидетельствует о более быстрой утомляемости данной группы детей, что необходимо учитывать при планировании нагрузок на уроках физической культуры.

Исследование у детей способности воспринимать и перерабатывать информацию за определённый промежуток времени, что характеризует умственную работоспособность показало более высокий уровень у интеллектуально одарённых детей. Полученные данные находятся в соответствии с их врожденными возможностями. Однако наблюдение за период обучения в начальных классах показало замедление скорости этих процессов к четвёртому классу.

Как известно, школьная программа подразумевает нагрузку, требующую не только высокой умственной, но и физической работоспособности. Исследование физических качеств показало, что дети с высокими интеллектуальными способностями имеют более низкую физическую выносливость на всём протяжении обучения в начальных классах по сравнению со сверстниками. А ведь именно это качество определяет способность выполнять работу без снижения её эффективности. При этом нужно учитывать, что высокая физическая работоспособность обусловлена оптимальным уровнем как двигательных, нейродинамических, энергетических качеств, так и психического компонента.

Наличие у детей I группы таких качеств, как высокая скорость переработки информации, подвижность нервных процессов, развитое оперативное мышление

и память, устойчивость и концентрация внимания, быстрота восприятия является базой для формирования физических навыков и умений. Ведь в реализации нейросенсорного обеспечения двигательной активности принимают участие тысячи нейронов, расположенных в спинном, продолговатом мозге, мозжечке, подкорковых ядрах и, наконец, в коре головных полушарий. Поэтому при создании внутренних и внешних условий жизни ребенка для повышения тренированности их физических способностей можно (и нужно!) оптимизировать уровень целого ряда физических показателей.

К сожалению, анализ скоростно-силовых свойств также выявил более низкий их уровень у детей основной группы с первого по четвёртый класс обучения в школе. В тоже время координационные способности как в первом, так и во втором классах не имели статистически значимой разницы между сравниваемыми группами. Но уже с третьего класса наблюдаются более низкие показатели в I группе. Выявленная динамика, на наш взгляд, обусловлена (в том числе) мало подвижным образом жизни этих детей, что обусловлено желанием заниматься тем, что у них лучше всего получается.

С учётом того, что потенциальные возможности развития и совершенствования физических качеств заложены фактически в каждом ребенке, этой проблеме необходимо уделять особенно важное значение при планировании физических нагрузок.

Выводы

У младших школьников с отличной успеваемостью и имеющих высокие показатели когнитивного развития значения ВИК на всём протяжении обучения в начальных классах статистически значимо выше по сравнению со сверстниками со средней успешностью и когнитивным развитием.

Дети средней успешности и когнитивного развития со 2-го класса обучения в школе имели более низкие показатели индекса Руфье, что свидетельствовало о более развитых адаптационных возможностях сердечно-сосудистой системы.

С этого же времени дети высокого когнитивного развития и отличной успеваемости демонстрировали более низкие значения в пробе Генчи, указывающие на меньшую устойчивость организма к гипоксии.

Тест Ф. Халберга «длительность индивидуальной минуты» показал снижение адаптационного потенциала у детей I группы с нарастанием разницы со сверстниками к 4-му классу.

Наряду с высокой умственной работоспособностью, не требующей значительных энергозатрат, дети с высоким когнитивным развитием и отличной успеваемостью имели более низкое физическое развитие.

Выявленные особенности необходимо учитывать в педагогическом процессе с младшими школьниками и требуют разработки дифференцированных оздоровительных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Овчинникова А.Д. Критерии учебной успешности детей младшего школьного возраста. *Молодой ученый*. 2019;38(276):172-173.
Ovchinnikova A.D. Kriterii uchebnoi uspešnosti detei mladshogo shkol'nogo vozrasta. *Molodoi uchenii*. 2019;38(276):172-173. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 40869465
2. Вачков И.В., Вачкова С.Н. Факторы повышения учебной успешности школьников (по материалам зарубежных исследований). *Проблемы современного образования*. 2018;(2):79-100.
Vachkov I.V., Vachkova S.N. Factors in creasing educational progress at school (based on foreign research). *Problemi sovremenno obrazovaniya*. 2018;(2):79-100. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 32878333
3. Гречанная М.А., Сергеева Б.В. Теоретические основы проблемы слабой успеваемости учащихся начальной школы. *Научное обозрение. Педагогические науки*. 2017;6(2):209-217.
Grechannaya M.A., Sergeeva B.V. Theoretical bases of the problem of weak progress of pupils of elementary school. *Nauchnoe obozrenie Pedagogicheskie nauki*. 2017;6(2):209-217. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 30781413
4. Дувалина О.Н., Карачун Е.А. Причины неуспеваемости учащихся младших классов. *Colloquium-journal*. 2019;8(32):37-39.
Duvalina O.N., Karachun E.A. The reasons of the poor progress of students in primary grades. *Colloquium-journal*. 2019;8(32):37-39. (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2520-6990-2019-10189>
5. Лебеденко А.А., Левчин А.М., Ершова И.Б., Глушко Ю.В. Особенности качества жизни первоклассников с разным уровнем когнитивного развития. *Педиатр*. 2020;11(3):49-56.
Lebedenko A.A., Levchin A.M., Ershova I.B., Glushko Yu.V. Features of the quality of life of achievers with different levels of cognitive development. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(3):49-56. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/PED11349-56>
6. Череди́ченко Н.Л., Череди́ченко Л.П. Баланс вегетативной нервной системы и кардиореспираторных показателей у детей с различной клинической рефракцией в процессе их роста и влияние его на становление рефракции. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015;10(1):33-36.
Cherednichenko N.L., Cherednichenko L.P. The balance of the vegetative nervous system and cardio-respiratory parameters in children with different clinical refraction in the growth process and its influence on the refraction formation. *Russian pediatric ophthalmology*. 2015; 10(1):33-36. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 23415894
7. Прокопьев Н.Я., Гуртова М.Н., Шатилов Л.Н., Дуров А.М. Индивидуальная минута и ее корреляционная связь с показателями центральной гемодинамики мальчиков второго детства г. Тюмени, страдающих аллергическим ринитом, занимающихся греко-римской борьбой. *Молодой ученый*. 2015;8(88):113-116.
Prokopen N.Ya., Gurtovaya M.N., Shatilov L.N., Durov A.M. Individualnaya minuta i ee korrelyacionnaya svyaz s pokazatelyami centralnoi gemodinamiki malchikov vtorogo detstva g. Tyumeni, stradayushchih allergicheskimi rinitom, zanimayuschih greko-rimskoi borboi. *Molodoi uchenii*. 2015;8(88):113-116. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 23295578
8. Мерденова Л.А., Такоева Е.А., Тагаева И.Р., Нартикова М.И. Характеристика общего состояния организма по показателям индивидуального восприятия времени. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018;25(4):96-100.
Merdanova L.A., Takoeva E.A., Tagaeva I.R., Nartikova M.I. Characteristic of the general state of the body in terms of indicators of individual perception of time. *Journal of new medical technologies*. 2018;25(4):96-100. (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/1609-2163-2018-16196>

Информация об авторах

Артём Михайлович Левчин, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; temalg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2016-2616>.

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

Ирина Борисовна Ершова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия; irina-ershova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9780-9436>.

Алёна Геннадиевна Роговцова, ассистент кафедры педиатрии и детских инфекций, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия; alena.stetsenko.2020@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3432-1171>.

Information about the authors

Artem M. Levchin, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Children's Diseases No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; temalg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2016-2616>

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

Irina B. Ershova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pediatrics and Children's Infections, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia; irina-ershova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9780-9436>

Alena G. Rogovtsova, assistant Department of Pediatrics and Children's Infections, Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russia; alena.stetsenko.2020@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3432-1171>.

Вклад авторов

А.А. Лебеденко — разработка дизайна исследования;
А.М. Левчин, А.Г. Роговцова — получение и анализ
данных;
И.Б. Ершова, А.М. Левчин — написание текста
рукописи;
И.Б. Ершова, А.Г. Роговцова — обзор публикаций по
теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contribution

A.A. Lebedenko — research design development;
A.M. Levchin, A.G. Rogovtsova — obtaining and analysis
of the data;
I.B. Ershova, A.M. Levchin — writing the text of the
manuscript;
I.B. Ershova, A.G. Rogovtsova — review of publications on
the topic of the article.#

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 14.02.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 09.10.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 17.10.2023

Обзор
УДК: 612.82-616.81
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-4-122-128>

Нейропластичность как основа двигательной реабилитации

А.Э. Амамчян, Г.Ш. Гафиятуллина

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

Автор, ответственный за переписку: Ашот Эдуардович Амамчян, amashot2011@mail.ru.

Аннотация. Заболевания нервной системы, которые сопровождаются нарушениями локомоторных реакций, занимают ведущее место среди причин инвалидизации. В этой связи в обзоре проведён анализ данных отечественной и зарубежной литературы, посвящённых современным представлениям о нейрофизиологических механизмах пластичности, выступающих в роли ведущего звена в обеспечении восстановления движений при нейромоторных нарушениях. Особое внимание уделяется организации спинального локомоторного центра как общего конечного пути в реализации двигательной реабилитации, а также управлению локомоторного центра с учётом современных представлений о строении двигательной системы организма. По итогам систематизации данных литературы авторами дается заключение о доказанности нейропластичности спинального локомоторного центра и супраспинальных центров регуляции движений, а также указывается на целесообразность поиска методов активации пластичности центральной нервной системы.

Ключевые слова: реабилитация, пластичность, локомоторный центр.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Амамчян А.Э., Гафиятуллина Г.Ш. Нейропластичность как основа двигательной реабилитации. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(4):122-128. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-122-128.

Neuroplasticity as the basis of motor rehabilitation

A.E. Amamchyan, G.Sh. Gafiyatullina

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

Corresponding author: Ashot E. Amamchyan, amashot2011@mail.ru.

Abstract. Diseases of the nervous system, accompanied by impaired locomotor reactions, occupy a leading place among the causes of disability. In this regard, the review carried out an analysis of national and foreign scientific data devoted to current views about the neurophysiological mechanisms of plasticity and their leading role in ensuring the recovery of movements in neuromotor disorders. Special attention is given both to the organization of the spinal locomotor center as a common final path in the implementation of motor rehabilitation, and to the management of the locomotor center, taking into account modern ideas about the structure of the locomotor body system. Based on the results of systematic literature data, the authors concluded that neuroplasticity of the spinal locomotor center and supraspinal centers of movement regulation is proven, and indicate the expediency of searching for methods which activating the plasticity of the central nervous system.

Keywords: rehabilitation, plasticity, locomotor center.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Amamchyan A.E., Gafiyatullina G.Sh. Neuroplasticity as the basis of motor rehabilitation. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):122-128. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-4-122-128.

Введение

Заболевания нервной системы занимают ведущее место среди причин нарушения трудоспособности, при этом одной из наиболее важных причин, приводящих к повышению уровня инвалидизации, является нарушение локомоторных реакций [1]. Несмотря на существенную значимость проблемы реабилитации, направленной на эффективное восстановление движений, она недостаточно изучена вследствие её многогранности и в связи с новыми вызовами, возникающими перед профессиональным сообществом из-за устойчивой тенденции к увеличению числа больных. Поэтому возникает

необходимость выделения самостоятельного раздела научной практики, непосредственно связанного с физиологией адаптации, включающего изучение механизмов развития патологии, а также разработки фармакологического, немедикаментозного сопровождения нейрореабилитационных мероприятий и профилактики двигательных расстройств при заболеваниях центральной нервной системы [2].

Поскольку развитие нейрореабилитации и профилактика локомоторных нарушений тесно связаны с изучением принципа компенсаторно-пластической реорганизации нервной системы при её повреждениях [3, 4],

целью настоящего обзора является обобщение сведений о нейрофизиологических механизмах, обеспечивающих формирование пластичности в центральной нервной системе.

Для осуществления поставленной цели был выполнен систематический поиск информации в базах данных КиберЛенинка, Google Академия, eLIBRARY, BMJ Knowledge, Cochrane DOAJ, EBSCO, PubMed, Medscape, Science Direct, Springer Nature, Trip Medical Database, UpToDate, WILEY ONLINE LIBRARY. Поиск проводился по следующим ключевым словам: «нейропластичность», «двигательная реабилитация», «механизмы нейропластичности», «пластичность синапсов», «спинальный локомоторный центр», «neuroplasticity», «motor rehabilitation», «mechanisms of neuroplasticity», «synaptic plasticity», «spinal locomotor circuits».

Исторические аспекты и современные представления о нейропластичности.

Несмотря на то, что термин «нейропластичность» был предложен Е. Конорски (J. Konorski, 1948) и популяризирован Д. Хеббом (D. Hebb, 1949), понятие «пластичности» применительно к нервной системе впервые было упомянуто У. Джеймсом (W. James, 1890) [5, 6]. Исследования С. Рамон-и-Кахалы (S. Ramon-Cajal, 1894) позволили предположить, что пластичность обеспечивается межнейронными связями, которые в дальнейшем Ч. Шеррингтоном (Ch. Sherrington, 1897) были названы синапсами [6, 7].

Представления школы И.П. Павлова и его учеников (Э.А. Асратян, 1953, П.К. Анохин, 1968) о временной связи между разными отделами коры головного мозга и подкорковыми структурами сформировали концептуальную основу пластичности, поскольку возникновение временных связей предполагало изменение эффективности межнейронных взаимодействий и наличие синаптической пластичности [8, 9]. Наряду с этим впервые обнаруженный Т. Блиссом и Т. Ломом (T. Bliss, T. Lomo, 1973) физиологический механизм длительного усиления синаптических связей [10] стал важным этапом для прорывных исследований в области пластичности нервной системы.

Согласно современным представлениям, нейропластичность — это способность нервной системы изменять свою активность в ответ на внутренние или внешние стимулы путём реорганизации своей структуры, функций или связей. При этом необходимо учитывать, что эти изменения могут быть либо полезными (восстановление функции после повреждения), нейтральными (без изменений), либо негативными (могут иметь патологические последствия). [6].

Выделяют два основных типа нейропластичности — структурный и функциональный [11]. Структурная нейропластичность подразумевает реконструкцию нервных центров, нейрогенез, формирование новых синаптических контактов [11, 12]. Функциональная пластичность сопровождается изменениями биоэлектрической активности нейронов, усилением экзоцитоза медиаторов, что может изменять величину синаптических связей, влиять на синхронизацию импульсной активности популяций нейронов [13, 14]. Кроме того, в формировании

пластичности существенную роль играют глиальные клетки [15], эндотелиоциты и адекватный кровоток в сосудистом модуле [16].

К механизмам, лежащим в основе формирования синаптической пластичности, относятся изменение количества дендритов, изменение протяженности активных зон синапсов, формирование новых межнейронных контактов, сопряжённых с аксональным или дендритным спрутингом [17, 18]. В качестве дополнительных факторов рассматриваются изменения функциональной активности нервных синапсов, длительное потенцирование, компенсаторные молекулярные и метаболические изменения мембранных структур клеток, в том числе потенциалуправляемых и хемопотенцируемых мембранных каналов [19, 20]. Указанные механизмы могут формировать разные по длительности формы синаптической пластичности: краткосрочную (секунды, минуты) и долгосрочную (часы, месяцы и годы) [21, 22].

В основе краткосрочной синаптической пластичности лежат процессы, происходящие на пре- и постсинаптической мембране. Пресинаптические механизмы связаны с изменениями величины входящего кальциевого тока, а также времени экзоцитоза медиатора. Постсинаптические механизмы связаны с повышением потенциации и изменением чувствительности постсинаптических рецепторов к медиатору [20, 21].

Долгосрочная синаптическая пластичность сопровождается структурными изменениями: увеличением количества и ветвлением пресинаптических нервных окончаний, увеличением числа рецепторов на постсинаптической мембране, образованием новых синаптических контактов [22]. Инициация долгосрочных форм пластичности синапсов происходит в результате активации глутаматных NMDA-рецепторов, которым отводят особую роль в регуляции нейрональной возбудимости и синаптической пластичности. Данные рецепторы активируются при деполяризации мембраны, в результате чего ионы кальция входят в клетку, активируя многочисленные белки, которые облегчают экзоцитоз медиаторов [23].

Наряду с этим формированию нейропластичности способствуют нейротрофичность, а также нейропротекция, которые обеспечивают эндогенную защитную активность и противостоят развитию апоптоза нейронов [15, 24].

Таким образом, в процессе двигательной реабилитации восстановлению утраченных функций будет способствовать активация следующих компонентов:

1. поведенческого, который проявляется в новых комбинациях движений. Так, например, пациент может использовать различные группы мышц или неоднозначные когнитивные стратегии для выполнения двигательной задачи [25];
2. физиологического (нормализация рефлексов, усиление двигательных вызванных потенциалов) [11, 13];
3. анатомического (аксональный, дендритный, коллатеральный спрутинг, который зависит от трофических особенностей нервной ткани, активности леммоцитов и регенераторных возможностей нейронных сетей) [12, 14];
4. клеточного (синаптогенез и синаптическое усиление) [20, 21, 22];

5. молекулярного (восстановление активации нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов, повышение чувствительности рецепторов, экспрессия генов) [17, 19].

В то же время общим конечным путём реализации локомоций являются мотонейроны спинного мозга [7], поэтому неотъемлемым фактором двигательной реабилитации является активация спинального локомоторного центра.

Спинальный локомоторный центр (СЛЦ) как общий конечный путь в двигательной реабилитации

В 1890 г. И.М. Сеченов высказал мысль о том, что спинной мозг содержит все элементы, которые способны координировать работу мышц [26]. В трудах T. G. Brown (1910–1914) было впервые показано, что изолированный

спинной мозг кошки может генерировать локомоторные ритмы [27]. Анализ данных литературы позволил сделать заключение о том, что СЛЦ расположен в вентральных отделах серого вещества спинного мозга и представлен группой межсегментарных глутаматергических интернейронов, формирующих синаптические взаимодействия с альфа- и гамма-мотонейронами, а также с тормозными клетками Реншоу и GABA-тормозными нейронами [28, 29]. При этом эти интернейроны находятся под нисходящим контролем глутаматергических, серотонинергических, дофаминергических и норадренергических систем [30, 31]. Нейронная организация СЛЦ представлена на рисунке 1.

Данные литературы свидетельствуют о наличии кратковременной спонтанной ритмической шагоподобной активности ног у пациентов с травмой спинного

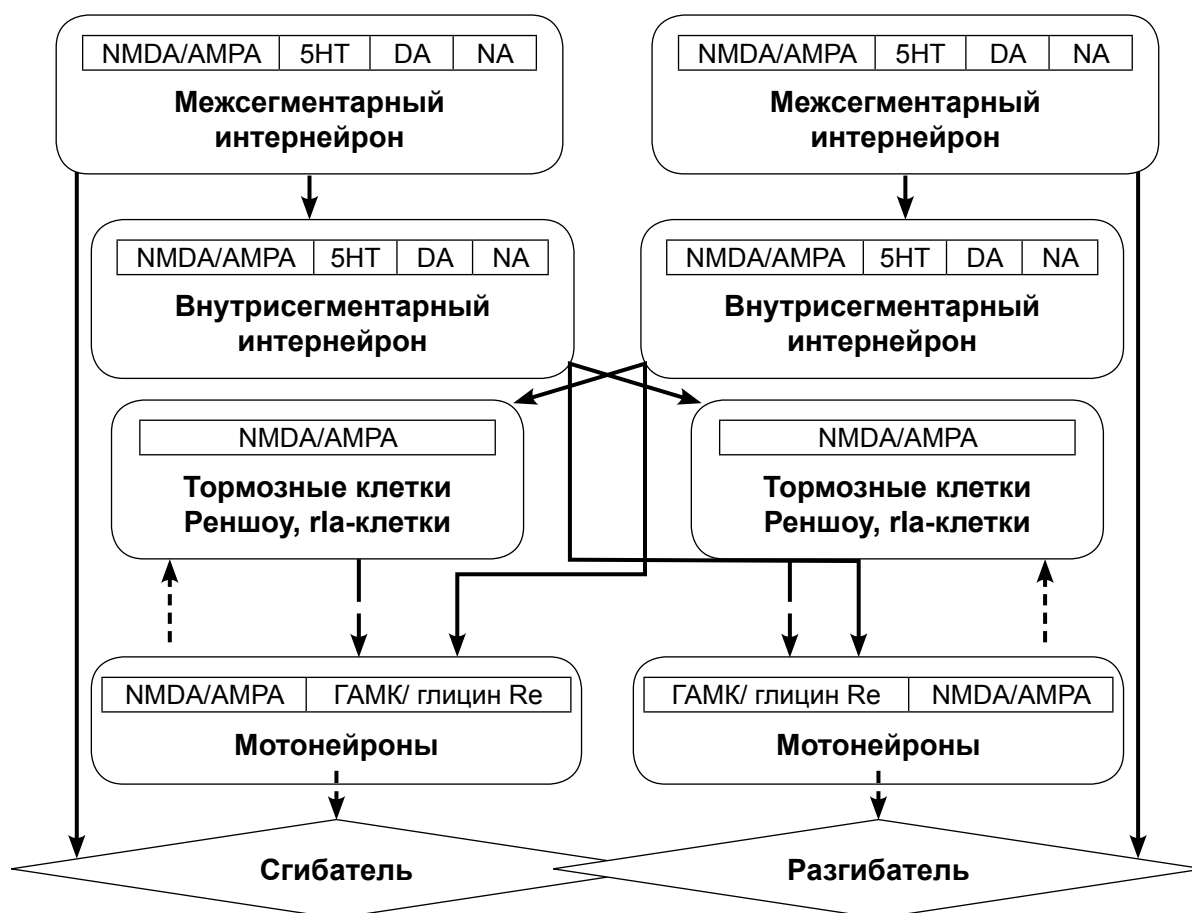
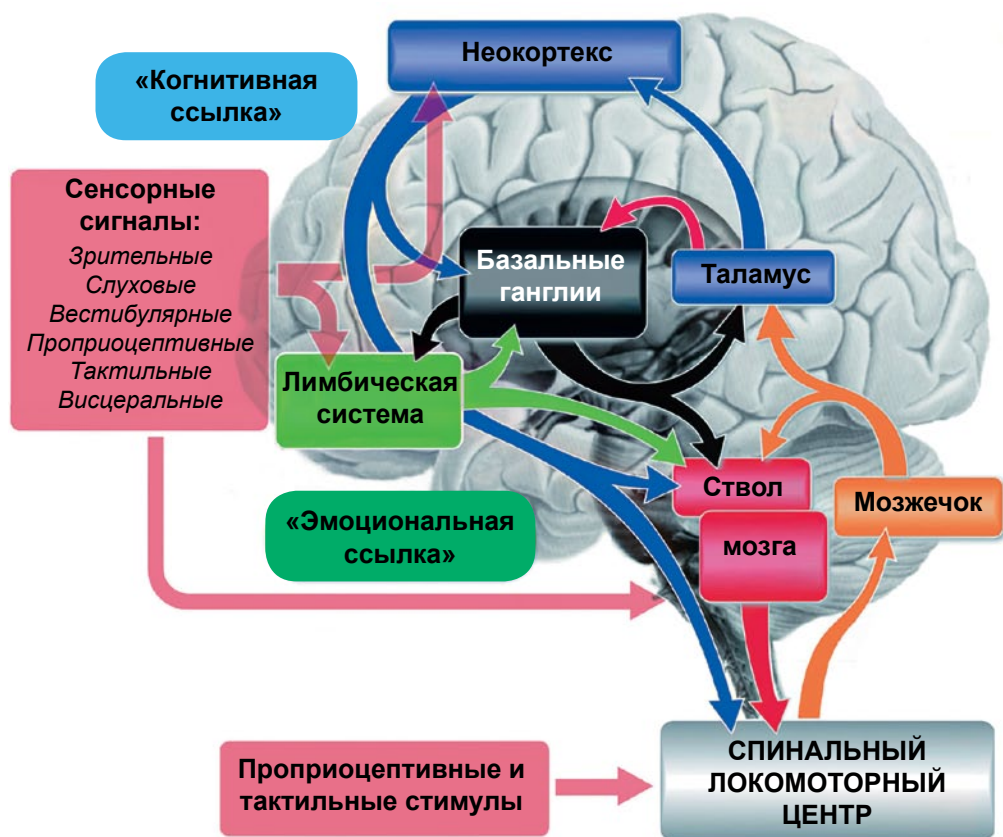


Рисунок 1. Нейронная организация спинального локомоторного центра. Источник: McCrea D. A. et al., 2008 г.; Kiehn O., 2011 г. Сплошные линии — глутаматные связи (возбуждающие), крупные пунктирные линии — ГАМК/глицинергические связи (тормозные), мелкий пунктир — холинергические связи от мотонейронов. NMDA/AMPA — глутаматергические ионотропные рецепторы; 5HT — серотонинергические рецепторы, иницирующие ритмическую активность интернейронов; DA — дофаминергические рецепторы и NA — норадренергические рецепторы, обеспечивающие дополнительную модуляцию локомоций; ГАМК/глицин Re — ГАМК и глицинергические рецепторы. Figure 1. Neuronal organization of the spinal locomotor center. Source: McCrea D. A. et al., 2008; Kiehn O., 2011. Solid lines — glutamate bonds (excitatory), large dotted lines — GABA/glycinergic bonds (inhibitory), small dotted lines — cholinergic connections from motor neurons. NMDA/AMPA — glutamatergic ionotropic receptors; 5HT — serotonergic receptors that initiate the rhythmic activity of interneurons; DA — dopaminergic receptors and NA — noradrenergic receptors, providing additional modulation of locomotion; GABA/Glycine Re — GABA and glycinergic receptors.



Источник: Takakusaki K., 2017. [35]

Figure 2. Organization of the motor system and control of the spinal locomotor center. Source: Takakusaki K., 2017. [35]

двигательными процессами: регуляцией позы и ритмичными движениями конечностей. Сенсомоторная интеграция в стволе головного мозга, мозжечке и спинном мозге играет решающую роль в этом процессе, при этом базовый двигательный паттерн формируется в интернейронах спинального локомоторного центра [35].

Перспективы двигательной реабилитации при патологии центральной нервной системы

В соответствии с современным представлением о функциональной иерархии двигательной системы, по К. Takakusaki [35], локомоции — это целенаправленное поведение, инициируемое сигналами, возникающими либо в результате волевой обработки в коре головного мозга («когнитивная ссылка»), либо в результате эмоциональной обработки в лимбической системе («эмоциональная ссылка»). Принцип организации двигательной системы и контроль спинального локомоторного центра по К. Takakusaki в модифицированном виде представлен на рисунке 2.

Независимо от того, является инициирование движения волевым или эмоциональным, передвижение сопровождается автоматическими контролируемыми

- раннее начало восстановительной патогенетической терапии;
- длительность и непрерывность терапии при поэтапном построении методов реабилитации;

- направленное комплексное применение различных видов реабилитационных мероприятий;
- закрепление результатов лечения и реабилитации в социальном аспекте с определением бытового и трудового устройства пациентов.

Исходя из организации двигательной системы и возможности инициации нейропластичности экзогенными факторами, можно предположить, что базой для успешной профилактики нарушений локомоций и двигательной реабилитации является активация сенсорных сигналов.

Анализ данных литературы позволил выявить основные инновационные методы двигательной реабилитации, направленные на активацию процессов нейропластичности через сенсорную стимуляцию. К ним относятся программируемая функциональная электростимуляция, тренинг на стабилметрической платформе с использованием метода биологической обратной связи, роботизированная реабилитация и методы виртуальной реальности [37]. Внедрение этих технологий демонстрирует большой потенциал для совершенствования двигательной реабилитации. Однако в настоящее время не существует единого стандарта или руководства по применению и оценки эффективности этих технологий. Поэтому дальнейшее всестороннее изучение нейропластичности, а также усовершенствование методов нейровизуализации и проведение рандомизированных исследований будут способствовать надежности и распространению методов

активации нейропластичности для профилактики нарушения движений и нейрореабилитации. Следует также подчеркнуть, что новые реабилитационные технологии являются дополнением, а не заменой традиционных реабилитационных мероприятий. В связи с этим функциональное восстановление при заболеваниях центральной нервной системы возможно при сочетании традиционной реабилитационной терапии и новых технологий.

Заключение

В представленном обзоре приведён ряд аспектов и теоретических основ нейрореабилитации, рассмотренных с молекулярно-биологических и структурно-функциональных позиций и базирующихся на фундаментальных представлениях физиологии человека и животных. Вышеприведённые данные литературы убедительно свидетельствуют о доказанности нейропластичности спинального локомоторного центра и супраспинальных центров регуляции движений. В этой связи для профилактики локомоторных нарушений и разработки методов двигательной реабилитации при заболеваниях центральной нервной системы представляется целесообразным поиск способов регенерации, в том числе адекватной сенсорной стимуляции биоэлектрической активности нейронов, формирования новых межнейронных связей, а также устойчивого межклеточного взаимодействия в структуре нервной ткани головного и спинного мозга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cifu DX. *Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation (Sixth Edition)*. Elsevier; 2021.
2. Барулин А.Е., Курушина О.В., Черноволенько Е.П. Нейрореабилитация при инсульте. *Нервные болезни*. 2021;(1):72-76. Barulin A.E., Kurushina O.V., Chernovolensk E.P. Neurorehabilitation after stroke. *Nervous Diseases*. 2021;(1):72-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12310>
3. Maier M, Ballester BR, Verschure PFMJ. Principles of Neurorehabilitation After Stroke Based on Motor Learning and Brain Plasticity Mechanisms. *Front Syst Neurosci*. 2019;13:74. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2019.00074>
4. Kaczmarek B. Current views on neuroplasticity: what is new and what is old? *Acta neuropsychologica*. 2020;18(1):1-14. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.8808>
5. Джеймс У. *Психология (Классики мировой психологии)*. Под ред. Л. А. Петровской. М.: Педагогика; 1991. Petrovskaya L.A., ed. James W. *Psychology (Classics of world psychology)*. Moscow: Pedagogy; 1991. (In Russ.).
6. Puderbaugh M., Emmady P.D. *Neuroplasticity*. Florida: StatPearls Publishing; 2023.
7. Sherrington C.S. *The integrative action of the nervous system*. London: New Haven Yale Univ. Press; 1906.
8. Асратян Э.А. *Физиология центральной нервной системы*. М.: Изд-во АМН СССР; 1953.
9. Asratyan E.A. *Fiziologiya tsentralnoy nervnoy sistemy*. Moscow: Izd-vo AMN SSSR; 1953. (In Russ.).
10. Анохин П.К. *Биология и нейрофизиология условного рефлекса*. М.: Медицина; 1968.
11. Anokhin P.K. *Biologiya i neyrofiziologiya uslovnogo refleksa*. Moscow: Meditsina; 1968. (In Russ.).
12. Bliss TV, Gardner-Medwin AR. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*. 1973;232(2):357-74. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010274>. PMID: 4727085; PMCID: PMC1350459.
13. Zhang K, Liu Y, Liu J, Liu R, Cao C. Detecting structural and functional neuroplasticity in elite ice-skating athletes. *Hum Mov Sci*. 2021;78:102795. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2021.102795>
14. Owji S, Shoja MM. The History of Discovery of Adult Neurogenesis. *Clin Anat*. 2020;33(1):41-55. doi: 10.1002/ca.23447
15. Grafman J. Conceptualizing functional neuroplasticity. *J Commun Disord*. 2000;33(4):345-55; quiz 355-6. [https://doi.org/10.1016/s0021-9924\(00\)00030-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9924(00)00030-7)
16. La Rosa C, Parolisi R, Bonfanti L. Brain Structural Plasticity: From Adult Neurogenesis to Immature Neurons. *Front Neurosci*. 2020;14:75. doi: 10.3389/fnins.2020.00075
17. Andoh M, Koyama R. Microglia regulate synaptic development and plasticity. *Dev Neurobiol*. 2021;81(5):568-590. <https://doi.org/10.1002/dneu.22814>
18. Гафиятуллина Г.Ш., Хананашвили Я.А. Нейропластичность эмбриональной ткани мозга крыс при нарушении гемодинамического обеспечения. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015;22(4):54-63. Gafijatullina G.Sh. Khananashvili Ya.A. Neuroplasticity of embryonic brain tissue in the rats at hemodynamic disturbance. *Journal of new medical technologies*. 2015;22(4):54-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/17025>

17. Ango F, Gallo NB, Van Aelst L. Molecular mechanisms of axo-axonic innervation. *Curr Opin Neurobiol.* 2021;69:105-112. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.03.002>
18. Marshall KL, Farah MH. Axonal regeneration and sprouting as a potential therapeutic target for nervous system disorders. *Neural Regen Res.* 2021;16(10):1901-1910. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.308077>
19. Nicolini C, Fahnestock M, Gibala MJ, Nelson AJ. Understanding the Neurophysiological and Molecular Mechanisms of Exercise-Induced Neuroplasticity in Cortical and Descending Motor Pathways: Where Do We Stand? *Neuroscience.* 2021;457:259-282. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.12.013>
20. Stamparoni Bassi M, Iezzi E, Gilio L, Centonze D, Buttari F. Synaptic Plasticity Shapes Brain Connectivity: Implications for Network Topology. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6193. <https://doi.org/10.3390/ijms20246193>
21. Зефирова А.Л., Мухамедьяров М.А. Механизмы кратковременных форм синаптической пластичности. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2004;90(8):1041-1059. Zefirov A.L., Mukhamedyarov M.A. Mechanisms of short-term forms of synaptic plasticity. *Russian physiological journal. I.M Sechenov.* 2004;90(8):1041-1059. (In Russ.). eLIBRARY ID: 42623183
22. Fernandes D, Carvalho AL. Mechanisms of homeostatic plasticity in the excitatory synapse. *J Neurochem.* 2016;139(6):973-996. <https://doi.org/10.1111/jnc.13687>
23. Abrahamsson T, Chou CYC, Li SY, Mancino A, Costa RP, et al. Differential Regulation of Evoked and Spontaneous Release by Presynaptic NMDA Receptors. *Neuron.* 2017;96(4):839-855.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.030>
24. Mahalakshmi B, Maurya N, Lee SD, Bharath Kumar V. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5895. <https://doi.org/10.3390/ijms21165895>
25. Hebert C, Behel JM, Pal G, Kasi R, Kompoliti K. Multidisciplinary inpatient rehabilitation for Functional Movement Disorders: A prospective study with long term follow up. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;82:50-55. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.11.018>
26. Сеченов И.М. Физиология нервных центров. Из лекций, читанных в Собрании врачей в Москве в 1889-1890 гг. Под ред. Коштоянца Х.С. М.: Изд-во АМН СССР; 1952. Koshtoyants KH.S., ed. Sechenov I.M. *Fiziologiya nervnykh tsentrov. Iz lektsiy, chitannykh v Sbornii vrachev v Moskve v 1889-1890 gg.* Moscow: Izd-vo AMN SSSR; 1952. (In Russ.).
27. Schnierwitzki D, Englert C, Schmidt M. Adapting the pantograph limb: Differential robustness of fore- and hindlimb kinematics against genetically induced perturbation in the neural control networks and its evolutionary implications. *Zoology (Jena).* 2023;157:126076. <https://doi.org/10.1016/j.zool.2023.126076>
28. McCrea DA, Rybak IA. Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. *Brain Res Rev.* 2008;57(1):134-46. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.08.006>
29. Цымбальук В.И., Медведев В.В. *Спинной мозг: элегия надежды.* Винница: Нова книга; 2010. Tsybalyuk V.I., Medvedev V.V. *Spinnoy mozg: elegiya nadezhdy.* Vinnitsa: Nova kniga; 2010. (In Russ.).
30. Базиян А.С., Григорян Г.А., Иоффе М.Е. Регуляция двигательного поведения. *Успехи физиологических наук.* 2011;42(3):65-80. Bazian AS, Grigir'ian GA, Ioffe ME. [Regulation of motor behaviour]. *Usp Fiziol Nauk.* 2011;42(3):65-80. (In Russ.) PMID: 21950009.
31. Kiehn O. Development and functional organization of spinal locomotor circuits. *Curr Opin Neurobiol.* 2011;21(1):100-9. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.09.004>
32. Edgerton VR, Courtine G, Gerasimenko YP, Lavrov I, Ichiyama RM, et al. Training locomotor networks. *Brain Res Rev.* 2008;57(1):241-54. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.09.002>
33. Городничев Р.М., Пухов А.М., Моисеев С.А., Иванов С.М., Маркевич В.В., и др. Регуляция фаз шагательного цикла при неинвазивной электрической стимуляции спинного мозга. *Физиология человека.* 2021;47(1):73-83. Gorodnichev R.M., Pukhov A.M., Moiseev, S.A., Ivanov S.M., Markevich V.V., et al. Regulation of gait cycle phases during noninvasive electrical stimulation of the spinal cord. *Hum Physiol.* 2021;47(1):60-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S0362119721010059>
34. Григорян А.К. Амамчян А.Э. Принципы нейрореабилитации – взгляд клинициста и физиолога. *Синергия наук.* 2019;32:1033-1059. Grigoryan A.K. Amamchyan A.E. Principles of neurorehabilitation – the view of a clinician and physiologist. *Synergy of Sciences.* 2019;32:1033-1059. (In Russ.) eLIBRARY ID: 37037123
35. Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J Mov Disord.* 2017;10(1):1-17. <https://doi.org/10.14802/jmd.16062>
36. Котенко К.В., Епифанов В.А., Епифанов А.В. *Реабилитация при заболеваниях и повреждениях нервной системы.* М: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Kotenko K.V., Yepifanov V.A., Yepifanov A.V. *Reabilitatsiya pri zabolevaniyakh i povrezhdeniyakh nervnoy sistemy.* M: GEOTAR-Media, 2016. (In Russ.).
37. Huo CC, Zheng Y, Lu WW, Zhang TY, Wang DF, et al. Prospects for intelligent rehabilitation techniques to treat motor dysfunction. *Neural Regen Res.* 2021;16(2):264-269. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.290884>

Информация об авторах

Ашот Эдуардович Амамчян, к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; amashot2011@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-6245-4987>.

Гюзаль Шамилевна Гафиятуллина, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; ggsh@aaanet.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7656-2101>.

Information about the authors

Ashot E. Amamchyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Physiology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; amashot2011@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-6245-4987>

Guzyal' Sh. Gafiyatullina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Physiology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ggsh@aaanet.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7656-2101>

Вклад авторов

Амамчян А. Э. — концепция, дизайн, обзор публикаций;
Амамчян А. Э., Гафиятуллина Г.Ш. — написание текста; редактирование.

Authors' contribution

Amamchyan A.E. — research, design, review of publications on the topic of the article;
Amamchyan A.E., Gafiyatullina G. Sh. — writing the text of the manuscript; editing of the article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 05.07.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 09.10.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 17.10.2023