

ВЕСТНИК УГМУ

Научно-практический журнал



2023

№ 4





ISSN 2713-2900 (online)

Вестник УГМУ

2023. № 4

«Вестник УГМУ» – рецензируемый научно-практический журнал, сферой интересов которого являются исследования в области теории и практики медицины, вопросы медицинского образования в России, а также другие аспекты научной и практической медицины.

Миссия журнала – увеличение публикационной активности талантливой научной молодежи, способной реализовать исследования в области медицины на высоком уровне и представить их итоги для дальнейшего обсуждения и апробации в научном сообществе. Кроме того, издание предоставляет площадку квалифицированным специалистам для обсуждения вопросов медицинского образования в России и за рубежом, а также проблем теории и практики современной медицины.

Журнал принимает к публикации: оригинальные статьи, обзоры, мнения экспертов, дискуссионные, методические и информационные статьи, эссе, комментарии, а также рецензии на новые, наиболее значимые научные издания в области теории и практики медицины.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ЭЛ № ФС 77-79674 от 27.11.2020 г.

Журнал не маркируется знаком информационной продукции в соответствии с п. 2 ст. 1 федерального закона РФ от 29.12.2010 г. № 436-ФЗ как содержащий научную информацию.

Журнал индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ).

Учредитель:	Уральский государственный медицинский университет, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
Издатель:	Уральский государственный медицинский университет, 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
Сайт:	https://usma.ru/nauka-ugmu/rio-ugmu/vestnik/
E-mail:	rio@usma.ru
Телефон:	+7 (343) 214-85-65
Адрес редакции:	620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3, каб. 419

На обложке изображен фрагмент с картины: Татьяна Лившиц. *Итоги дня*. 1974–1975. Холст, темпера. 72×80 см. Белгородский государственный художественный музей (Россия)

© Уральский государственный медицинский университет, 2023

Главный редактор

Ольга Петровна Ковтун — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач РФ, ректор, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Заместитель главного редактора

Иван Иванович Гордиенко — кандидат медицинских наук, проректор по научно-исследовательской и клинической работе, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Научный редактор

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Ответственный секретарь

Екатерина Владимировна Ровнушкина — специалист книжного дела, магистр техники и технологии, руководитель редакционно-издательского отдела, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Редакционная коллегия

Галина Николаевна Андрианова — доктор фармацевтических наук, профессор, декан фармацевтического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Ирина Вениаминовна Вахлова — доктор медицинских наук, профессор, декан педиатрического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Андрей Григорьевич Гринев — доктор медицинских наук, доцент, декан лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Сергей Егорович Жолудев — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, декан стоматологического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Анна Александровна Косова — кандидат медицинских наук, доцент, декан медико-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Вячеслав Валентинович Кузьмин — доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Сергей Михайлович Кутепов — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, президент, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Евгения Сергеевна Набойченко — доктор психологических наук, профессор, декан факультета психолого-социальной работы и высшего сестринского образования, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)

Алебай Усманович Сабитов — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия)



ISSN 2713-2900 (online)

Bulletin of USMU

2023. No. 4

Bulletin of USMU – a peer-reviewed scientific and practical journal whose area of interest is research in the field of theory and practice of medicine, issues of medical education in Russia, as well as other aspects of scientific and practical medicine.

The Journal's mission is to increase the publication activity of talented scientific youth who are able to implement research in the field of medicine at a high level and present their results for further discussion and testing in the scientific community. In addition, the publication provides a platform for qualified specialists to discuss issues of medical education in In Russia and abroad, as well as problems of theory and practice of modern medicine.

The Journal publishes original articles, reviews, expert opinions, discussion, methodological and informational articles, essays, comments, as well as reviews of new, most significant academic publications in the field of theory and practice of medicine.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media. Mass Media Registration Certificate EL FS77-79674 as of November 27, 2020.

The Journal is not marked with the Sign of Information Products in accordance with Paragraph 2 of Article 1 of the Federal Law of the Russian Federation No. 436-FL of December 29, 2010 as containing scientific information.

The Journal is indexed in Science Index (eLibrary).

Founder:	Ural State Medical University, 3, Repina Str., 620028 Ekaterinburg, Russia
Publisher:	Ural State Medical University, 3, Repina Str., 620028 Ekaterinburg, Russia
Website:	https://usma.ru/nauka-ugmu/rio-ugmu/vestnik/
E-mail:	rio@usma.ru
Phone:	+7 (343) 214-85-65
Editorial Office Address:	Room 419, 3, Repina Str., 620028, Ekaterinburg, Russia

© Ural State Medical University, 2023

Editor-in-Chief

Olga P. Kovtun – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of Russia, Rector, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Deputy Editor

Ivan I. Gordienko – Candidate of Sciences (Medicine), Vice-Rector for Scientific Research and Clinical Work, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Science Editor

Elena V. Kudryavtseva – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Central Scientific Research Laboratory, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Managing Editor

Ekaterina V. Rovnushkina – Specialist in Publishing, Master of Engineering and Technology, Head of the Editorial and Publishing Department, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Editorial Board

Galina N. Andrianova – Doctor of Sciences (Pharmaceutics), Professor, Dean of the Faculty of Pharmacy, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Irina V. Vakhlova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Dean of the Faculty of Pediatrics, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Andrey G. Grinev – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Dean of the Faculty of General Medicine, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Sergey E. Zholudev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Doctor of Russia, Dean of the Faculty of Dentistry, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Anna A. Kosova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Dean of the Faculty of Preventive Medicine, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Vyacheslav V. Kuzmin – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Department of Anesthesiology, Resuscitation and Transfusiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Sergey M. Kutepov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of Russia, President, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Eugenia S. Naboychenko – Doctor of Sciences (Psychology), Professor, Dean of the Faculty of Psychological and Social Work, Higher Nursing Education, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Alebay U. Sabitov – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Higher Education Worker, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

Содержание



<i>Е. А. Волокитина, М. В. Улитко, Ю. Я. Антонец, И. П. Антропова, К. А. Тимофеев</i> Влияние новых керамических материалов на основе цирконата лантана на культуру клеток человека	7
<i>А. Б. Галунова</i> Особенности МРТ-картины очаговых форм острого клещевого энцефалита	18
<i>Е. А. Копылова, С. С. Дерябина, Е. В. Кудрявцева, О. В. Лагутина, В. В. Ковалев</i> Риск наследственной патологии при ЭКО: клинический случай рождения ребенка с муковисцидозом	27
<i>В. В. Базарный, Д. Ю. Гребнев, И. Ю. Маклакова</i> К вопросу об истории развития клеточных технологий на кафедре патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета	40
<i>С. Р. Плетенская, И. В. Канивец, Т. А. Гапич</i> Генетический скрининг на носительство рецессивных заболеваний: значение и ценность в преконцепционной подготовке	48
<i>М. А. Пуолокайнен, Е. Э. Малыгин, И. А. Черняев, Ю. А. Воробьева</i> Динамика инфекционной заболеваемости детского населения в период распространения новой коронавирусной инфекции	58

Contents



<i>E. A. Volokitina, M. V. Ulitko, Y. Ya. Antonets, I. P. Antropova, K. A. Timofeev</i> Effect of New Ceramic Materials Based on Lanthanum Zirconate on Human Cell Culture.....	7
<i>A. B. Galunova</i> Features of the MRI Picture of Focal Forms Acute Tick-Borne Encephalitis.....	18
<i>E. A. Kopylova, S. S. Deryabina, E. V. Kudryavtseva, O. V. Lagutina, V. V. Kovalev</i> The Risk of Hereditary Pathology During In Vitro Fertilization: A Clinical Case of the Birth of a Child with Cystic Fibrosis.....	27
<i>V. V. Bazarnyi, D. Yu. Grebnev, I. Yu. Maklakova</i> On the History of the Development of Cellular Technologies at the Department of Pathological Physiology of the Ural State Medical University	40
<i>Sofia R. Pletenskaya, Ilya V. Kanivets, Tamara A. Gapich</i> Genetic Screening for Carriage of Recessive Diseases: The Meaning and Value of Preconception Preparation.....	48
<i>M. A. Puolokainen, E. E. Malygin, I. A. Chernyaev, Y. A. Vorobyova</i> Dynamics of the Infectious Morbidity of the Child Population During the Spread of a New Coronavirus Infection	58

Научная статья

УДК 616-001:616.71:616-77:611.018.21

EDN: <https://elibrary.ru/MIPNBM>

Влияние новых керамических материалов на основе цирконата лантана на культуру клеток человека

Елена Александровна Волокитина^{1✉}, Мария Валерьевна Улитко²,
Юлия Ярославовна Антоненц³, Ирина Петровна Антропова⁴,
Кирилл Андреевич Тимофеев⁵

^{1,4,5} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

^{1,4,5} Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения
Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

^{2,3} Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

✉ volokitina_elena@rambler.ru

Аннотация. Дефекты костной ткани становятся все более распространенными и оказывают огромное влияние на качество жизни пациентов. Актуальной проблемой современных травматологии и ортопедии является поиск новых остеозамещающих материалов для имплантации, сочетающих в себе отсутствие цитотоксичности, высокую прочность и остеоинтеграционные характеристики. *Цель исследования* — определить характер влияния новых керамических материалов на основе цирконата лантана на культуру клеток человека для оценки перспективности их применения в качестве остеозамещающих имплантатов. *Материалы и методы.* Образцы биокерамики получены в Институте высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук (ИВТЭ УрО РАН). Для исследования цитосовместимости изучаемых материалов использовали культуру дермальных фибробластов человека. Клетки культивировали в среде Игла, модифицированной по Дульбекко (*англ.* Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM; «Биолот»). Образцы биокерамики — $\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$ (цирконат лантана недопированный, ЦЛ), $\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (цирконат лантана, допированный кальцием, ЦЛК) и $\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (цирконат лантана, допированный стронцием, ЦЛС) — использовали в виде круглых пластинок диаметром 5 мм и толщиной 2 мм. После стерилизации пластинки помещали в лунки 24-луночного планшета и наносили на них суспензию клеток (500 мкл). Клетки культивировали без смены среды в течение 5 суток. Контроль — лунки без образ-

цов биокерамики. Исследование цитосовместимости керамических материалов включало в себя определение жизнеспособности и пролиферативной активности клеток через 1, 3 и 5 суток культивирования. *Результаты.* Исследование установило цитосовместимость изучаемой керамики на основе цирконата лантана. Показано нарастание пролиферативной активности и индекса жизнеспособности фибробластов человека после периода адаптации клеток к воздействию исследуемых керамических материалов. Установлено, что допирование цирконата лантана кальцием либо стронцием замедляет адаптацию фибробластов человека в процессе культивирования на исследуемых керамических материалах без существенных различий между ЦЛК и ЦЛС. *Выводы.* При взаимодействии фибробластов человека с исследуемыми керамическими материалами жизнеспособность клеток изменяется в пределах допустимых значений и является достаточной для поддержания их восстановительного потенциала. Реализация настоящего этапа доклинических исследований дает обоснование дальнейшему изучению этих материалов для аугментации костной ткани.

Ключевые слова: дефекты костной ткани, аугментация, остеозамещающий материал, биокерамика, цирконат лантана

Благодарности. Авторы выражают благодарность Наталье Александровне Тарасовой и Анне Владимировне Касьяновой (ИВТЭ УрО РАН), а также Екатерине Сергеевне Логиновой («Приор М», Екатеринбург) за предоставление для исследования образцов новых остеозамещающих керамических материалов на основе цирконата лантана.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-25-20037), <https://rscf.ru/project/22-25-20037/>.

Для цитирования: Влияние новых керамических материалов на основе цирконата лантана на культуру клеток человека / Е. А. Волокитина, М. В. Улитко, Ю. Я. Антонец [и др.] // Вестник УГМУ. 2023. № 4. С. 7–17. EDN: <https://elibrary.ru/MIPNBM>.

Original article

Effect of New Ceramic Materials Based on Lanthanum Zirconate on Human Cell Culture

Elena A. Volokitina^{1✉}, Maria V. Ulitko², Yulia Ya. Antonets³,
Irina P. Antropova⁴, Kirill A. Timofeev⁵

^{1,4,5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

^{1,4,5} Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

^{2,3} Ural Federal University named after the first
President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

✉ volokitina_elena@rambler.ru

Abstract. Bone defects are becoming increasingly common and have a huge impact on the quality of life of patients. The development of new materials for bone implantation is a major challenge. *Objective* of the study is to determine the influence of new ceramic materials based on lanthanum zirconate on human cell culture in order to assess the prospects for their use as bone replacement implants. *Materials and methods.* To study the cytocompatibility of the new materials, a culture of human dermal fibroblasts was used. Bioceramic samples: $\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$ (undoped lanthanum zirconate, LZ), $\text{La}_{0.9}\text{Ca}_{0.1}\text{Zr}_2\text{O}_{6.95}$ (calcium-doped lanthanum zirconate, LZCa) and $\text{La}_{0.9}\text{Sr}_{0.1}\text{Zr}_2\text{O}_{6.95}$ (lanthanum zirconate doped with strontium, LZSr), were used in the form of round plates ($d = 5 \text{ mm}$, $h = 2 \text{ mm}$). Sterile plates were placed into the wells of a 24-well plate and a cell suspension (500 μl) was added. Cells were cultured without changing the medium for 5 days. Control — wells without bioceramic samples. The cytocompatibility study included determination of the viability and proliferative activity of cells after 1, 3 and 5 days of cultivation. *Results.* The study determined the cytocompatibility of the studied ceramics based on lanthanum zirconate. An increase in the proliferative activity and viability of human fibroblasts after a period of cell adaptation was shown. It has been established that doping lanthanum zirconate with calcium or strontium slows down the adaptation of human fibroblasts during cultivation without significant differences between LZCa and LZSr. *Conclusions.* The viability of human fibroblasts varies within acceptable values and is sufficient to maintain their recovery potential when growing on the ceramic materials under study. The implementation of this stage of preclinical research provides justification for further study of these materials for bone tissue augmentation.

Keywords: bone tissue defects, augmentation, bone replacement material, bioceramics, lanthanum zirconate

Acknowledgments. The authors thank Natalya A. Tarasova and Anna V. Kasyanova (Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg), as well as Ekaterina S. Loginova (“Prior M”, Ekaterinburg) for providing samples of new bone-replacing ceramic materials based on lanthanum zirconate for research.

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-25-20037), <https://rscf.ru/en/project/22-25-20037/>.

For citation: Volokitina EA, Ulitko MV, Antonets YuYa, Antropova IP, Timofeev KA. Effect of new ceramic materials based on lanthanum zirconate on human cell culture. *Bulletin of USMU*. 2023;(4):7–17. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/MIPNBM>.

Введение. Дефекты костной ткани, связанные с травмой, дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, остеомиелитами, онкологическими заболеваниями, становятся все более распространенными и оказывают огромное влияние на качество жизни пациентов [1]. «Золотым стандартом» является костная пластика аутологичным материалом, обладающая остеокондукцией, остеоиндукцией, стимуляцией остеогенеза, одна-

ко в месте забора костной ткани могут развиваться стойкий болевой синдром, инфекционно-воспалительный процесс, сформироваться эстетический дефект [2–4]. Актуальной проблемой современных травматологии и ортопедии является создание новых остеозамещающих материалов для имплантации, сочетающих в себе отсутствие цитотоксичности, высокую прочность и остеоинтеграционные характеристики. Благодаря биосовместимости и отличным физико-химическим свойствам особенно перспективными признаются керамические остеозамещающие материалы [5–8]. Причем современные исследования показывают, что инертная биокерамика может быть преобразована в биоактивную систему, включающую в себя различные молекулы, которые могут имитировать структурные и композиционные свойства костной ткани, улучшая остеоинтеграцию имплантата [9; 10]. Хорошим кандидатом в этом плане является цирконат лантана, кристаллическая структура которого устойчива к введению ионов кальция и стронция — элементов, оказывающих положительное влияние на биосовместимость и интеграционные характеристики [11].

Цель исследования — определить характер влияния новых керамических материалов на основе цирконата лантана, допированного кальцием либо стронцием, на культуру клеток человека для оценки перспективности их применения в качестве остезамещающих имплантатов.

Материалы и методы. Образцы биокерамики — $\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$ (цирконат лантана недопированный, ЦЛ), $\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (цирконат лантана, допированный кальцием, ЦЛК) и $\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (цирконат лантана, допированный стронцием, ЦЛС) — получены в Институте высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук (Екатеринбург), как описано в работе 2022 г. [11].

Для исследования цитосовместимости изучаемых материалов использовали культуру дермальных фибробластов человека, выделенных в лаборатории клеточных культур Института медицинских клеточных технологий (Екатеринбург). Клетки культивировали в среде Игла, модифицированной по Дульбекко (*англ.* Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM; «Биолот»), с глутамином (1 %) в присутствии 10 % эмбриональной телячьей сыворотки («Биолот») и гентамицина (50 мг/л) при 37 °С в увлажненной атмосфере 5 % CO_2 .

Образцы биокерамики — $\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$, $\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ и $\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ — использовали в виде круглых пластинок диаметром 5 мм и толщиной 2 мм. После стерилизации в течение 30 минут ультрафиолетовым излучением, промывания физиологическим раствором, высушивания в стерильном потоке ламинарного бокса пластинки помещали в лунки 24-луночного планшета и наносили на них суспензию фибробластов человека в объеме 500 мкл. Клетки культивировали без смены среды в течение 5 суток. Контроль — лунки без образцов биокерамики. Исследование цитосовместимости керамиче-

ских материалов включало в себя определение жизнеспособности и пролиферативной активности клеток через 1, 3 и 5 суток культивирования.

Жизнеспособность клеток оценивалась с помощью гемоцитометра. Подсчет живых клеток осуществлялся после их дезагрегации смесью трипсина и версена в соотношении 1 : 3 и окрашивания 0,4 %-м раствором трипанового синего, при этом окрашивались только мертвые клетки. На основании полученных данных рассчитывались индекс жизнеспособности (ИЖ), индекс пролиферации (ИП) и время удвоения культуры (*англ.* doubling time, DT). Индекс жизнеспособности определяли по формуле:

$$\text{ИЖ} = \frac{\text{количество живых клеток}}{\text{общее количество клеток}} \cdot 100 \% .$$

Индекс пролиферации определяли как отношение числа выросших клеток к начальному количеству клеток.

Время удвоения культуры (DT) рассчитывали по формуле:

$$\text{DT} = \frac{t \lg 2}{\lg \left(\frac{N_t}{N_0} \right)},$$

где t — время роста культуры (ч.); N_0 — начальное количество клеток; N_t — количество клеток через t ч.

Для оценки значимости различий между контролем и опытными образцами применяли непараметрический критерий Манна — Уитни. При $p \leq 0,01$ различия между группами считались значимыми.

Результаты и обсуждение. Результаты определения жизнеспособности и пролиферативной активности клеток при культивировании их на изучаемых керамических образцах представлены в таблице.

Таблица

Влияние биокеримики на жизнеспособность и пролиферативную активность фибробластов человека

Образец биокерамики	Индекс жизнеспособности, %	Индекс пролиферации, усл. ед.	Время удвоения культуры, ч
24 ч.			
Контроль	78,9±3,5	0,95±0,01	—
La ₂ Zr ₂ O ₇ (ЦЛ)	75,5±4,2	0,85±0,02	—
La _{0,9} Ca _{0,1} Zr ₂ O _{6,95} (ЦЛК)	65,5±4,6 [†]	0,98±0,01	—
La _{0,9} Sr _{0,1} Zr ₂ O _{6,95} (ЦЛС)	61,7±5,4 ^{††}	0,78±0,01	—
72 ч.			
Контроль	81,7±4,5	2,25±0,16	46,37±2,15
La ₂ Zr ₂ O ₇ (ЦЛ)	56,9±3,1 [*]	1,50±0,08 [*]	61,71±3,21 [*]
La _{0,9} Ca _{0,1} Zr ₂ O _{6,95} (ЦЛК)	58,2±2,2 [*]	1,37±0,12 [*]	78,04±3,64 ^{††}

Окончание табл.

Образец биокерамики	Индекс жизнеспособности, %	Индекс пролиферации, усл. ед.	Время удвоения культуры, ч
$\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (ЦЛС)	$54,6 \pm 3,9^*$	$1,45 \pm 0,09^*$	$76,53 \pm 2,97^{*\dagger}$
120 ч.			
Контроль	$85,4 \pm 5,5$	$3,65 \pm 0,21$	$25,40 \pm 1,17$
$\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$ (ЦЛ)	$78,5 \pm 4,6$	$2,81 \pm 0,18^*$	$38,30 \pm 1,93^*$
$\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (ЦЛК)	$63,8 \pm 5,3^{*\dagger}$	$1,93 \pm 0,11^{*\dagger}$	$52,42 \pm 2,74^{*\dagger}$
$\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ (ЦЛС)	$60,7 \pm 4,7^{*\dagger}$	$1,84 \pm 0,14^{*\dagger}$	$59,07 \pm 1,98^{*\dagger}$

Примечания: * — различия с контролем значимы; † — различия допированных образцов с недопированным цирконатом лантана значимы.

Через 24 ч. культивирования жизнеспособность клеток на образцах недопированного ЦЛ сохранялась на уровне контроля. На образцах ЦЛК и ЦЛС наблюдалось снижение жизнеспособности на 11,4 % и 16,5 % соответственно. В то же время индекс пролиферации в лунках со всеми изучаемыми образцами не имел существенных отличий от контроля. Умеренное снижение пролиферативной активности клеток (как в контроле, так и в опытных лунках) соответствует периоду лаг-фазы (медленного роста), когда клетки адаптируются к новой среде.

Через 72 ч. культивирования наблюдается снижение жизнеспособности клеток на всех опытных образцах цирконата лантана на 28,8–33,2 % относительно контроля. Пролиферативная активность клеток в этот период выше, чем в 1 сутки, однако темп пролиферации фибробластов в присутствии образцов биокерамики замедлен, по сравнению с контролем, о чем свидетельствуют более низкий индекс пролиферации и большее время удвоения культуры в опытных лунках. Можно предположить, что в условиях взаимодействия клеток с керамической подложкой требуется более длительный период адаптации клеток к среде, чем в лунках без керамики.

Спустя 120 ч. культивирования жизнеспособность фибробластов увеличивается до уровня контроля в лунках, содержащих образцы недопированного ЦЛ, и превышает 60 % относительно контроля в пробах с допированными ЦЛК и ЦЛС. Пролиферативная активность клеток на всех изучаемых образцах увеличивается относительно предыдущего срока, однако отмечено, что на образцах ЦЛ она ниже, чем в контроле, а на образцах допированных ЦЛК и ЦЛС ниже, чем на образцах недопированного ЦЛ (рисунок).

Проведенные ранее исследования показали, что наличие в составе керамики циркония существенно улучшает механические свойства материала [12–14], не оказывая токсического действия на преостеобласты и улучшая реакцию остеобластов [15; 16]. Включение лантана не только повышает коррозионную стойкость материала, но также оказывает ингибирующее действие на образование остеокластов [17; 18]. Допирование керамических материалов

может способствовать процессу остеогенеза и быстрому заживлению кости [19; 20]. Качество допирования зависит от типа используемого иона. Допирование кальцием способствует синтезу остеопонтинина, участвующего в формировании кости и способствующего прикреплению и пролиферации клеток на поверхности имплантата [21]. Использование цирконата лантана, допированного кальцием в качестве остеопластического материала демонстрирует положительные результаты в процессе ремоделирования кости [22; 23]. Перспективным признается также введение стронция в остеогенные материалы. Показано, что введение стронция в кальций-фосфатную керамику приводит к улучшению биосовместимости, остеокондуктивности и прочности [24].

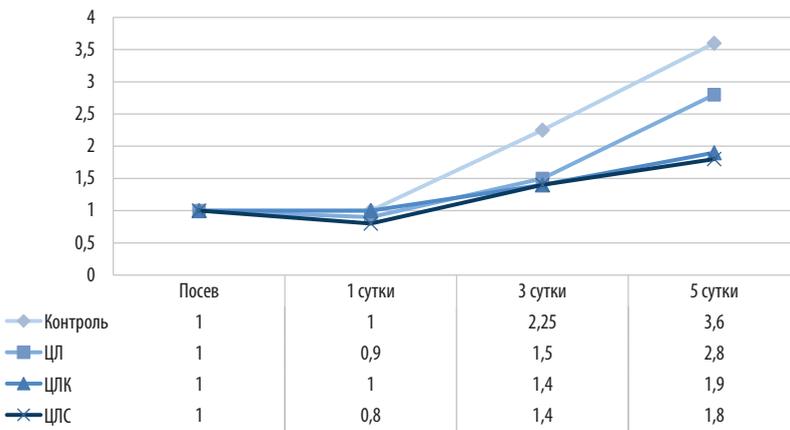


Рис. Индекс пролиферации фибробластов человека при культивировании на керамических образцах:

ЦЛ — $\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$; ЦЛК — $\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$; ЦЛС — $\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$

Проведенное нами исследование определило цитосовместимость керамики на основе недопированного и допированного цирконата лантана. Показано нарастание пролиферативной активности и индекса жизнеспособности фибробластов человека после периода адаптации клеток к воздействию исследуемых керамических материалов. Вместе с тем установлено, что допирование цирконата лантана кальцием или стронцием оказывает влияние на цитосовместимость, замедляя адаптацию фибробластов человека в процессе культивирования на исследуемых керамических материалах без существенных различий между $\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ и $\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$.

Выводы. Таким образом, при взаимодействии фибробластов человека с исследуемыми керамическими материалами ($\text{La}_2\text{Zr}_2\text{O}_7$, $\text{La}_{0,9}\text{Ca}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$ и $\text{La}_{0,9}\text{Sr}_{0,1}\text{Zr}_2\text{O}_{6,95}$) жизнеспособность клеток изменяется в пределах допустимых значений и является достаточной для поддержания их восстановительного потенциала. В настоящей работе реализован первый этап доклиниче-

ских исследований новых сложных оксидов на основе цирконата лантана, который дает обоснование дальнейшему изучению этих материалов, созданных для аугментации костной ткани.

Список источников

1. Гилев М. В. Хирургическое лечение внутрисуставных импрессионных переломов дистального отдела лучевой кости // *Гений ортопедии*. 2018. Т. 24, № 2. С. 134–141. DOI: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2018-24-2-134-141>.
2. Clinical and Research Approaches to Treat Non-union Fracture / C. Schlundt, C. H. Bucher, S. Tsitsilonis [et al.] // *Current Osteoporosis Reports*. 2018. Vol. 16, Iss. 2. P. 155–168. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0432-1>.
3. Cleft Alveolar Bone Graft Materials: Literature Review / C. Dissaux, L. Ruffenach, C. Bruant-Rodier [et al.] // *The Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2022. Vol. 59, Iss. 3. P. 336–346. DOI: <https://doi.org/10.1177/10556656211007692>.
4. Ferraz M. P. Bone Grafts in Dental Medicine: An Overview of Autografts, Allografts and Synthetic Materials // *Materials*. 2023. Vol. 16, Iss. 11, Art. No. 4117. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma16114117>.
5. Basic Research and Clinical Application of Beta-tricalcium Phosphate / T. Tanaka, H. Komaki, M. Chazono [et al.] // *Morphologie*. 2017. Vol. 101, Iss. 334. P. 164–172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2017.03.002>.
6. Calcium Phosphate Ceramics and Synergistic Bioactive Agents for Osteogenesis in Implant Dentistry / C. Xu, Y. Sun, J. Jansen [et al.] // *Tissue Engineering. Part C: Methods*. 2023. Vol. 29, No. 5. P. 197–215. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2023.0042>.
7. Relative Performance of Various Biomaterials Used for Maxillary Sinus Augmentation: A Bayesian Network Meta-analysis / B. Trimmel, N. Gede, P. Hegyi [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. 2021. Vol. 32, Iss. 2. P. 135–153. DOI: <https://doi.org/10.1111/clr.13690>.
8. Bioceramics for Osteochondral Tissue Engineering and Regeneration / S. Pina, R. Rebelo, V. M. Correlo [et al.] // *Osteochondral Tissue Engineering* / Ed. by J. Oliveira, S. Pina, R. Reis, J. San Roman. Cham : Springer, 2018. P. 53–75. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-76711-6_3.
9. Zirconia Surface Modifications for Implant Dentistry / F. Schünemann, M. Galárraga-Vinueza, R. Magini [et al.] // *Materials Science and Engineering: C*. 2019. Vol. 98. P. 1294–1305. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.062>.
10. Magnesium-Containing Mixed Coatings on Zirconia for Dental Implants: Mechanical Characterization and In Vitro Behavior / K. Pardun, L. Trec-

- cani, E. Volkmann [et al.] // *Journal of Biomaterials Applications*. 2015. Vol. 30, Iss. 1. P. 104–118. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885328215572428>.
11. Ceramic Materials Based on Lanthanum Zirconate for the Bone Augmentation Purposes: Materials Science Approach / N. Tarasova, A. Galisheva, K. Belova [et al.] // *Chimica Techno Acta*. 2022. Vol. 9, Iss. 2, Art. No. 20229209. DOI: <https://doi.org/10.15826/chimtech.2022.9.2.09>.
 12. Current Findings Regarding Zirconia Implants/R. Depprich, C. Naujoks, M. Ommerborn [et al.] // *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2014. Vol. 16, Iss. 1. P. 124–137. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2012.00454.x>.
 13. A Review of Engineered Zirconia Surfaces in Biomedical Applications / L. Yin, Y. Nakanishi, A. R. Alao [et al.] // *Procedia CIRP*. 2017. Vol. 65. P. 284–290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procir.2017.04.057>.
 14. Current Status and Future Potential of Wear-Resistant Coatings and Articulating Surfaces for Hip and Knee Implants / C. Skjöldebrand, J. L. Tipper, P. Hatto [et al.] // *Mater Today Bio*. 2022. Vol. 30, Iss. 15, Art. No. 100270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100270>.
 15. Zirconium Ions Up-Regulate the BMP / SMAD Signaling Pathway and Promote the Proliferation and Differentiation of Human Osteoblasts / Y. Chen, S. Roohani-Esfahani, Z. Lu [et al.] // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, Iss. 1, Art. No. e0113426. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113426>.
 16. Development of Bone-Like Zirconium Oxide Nanoceramic Modified Chitosan Based Porous Nanocomposites for Biomedical Application / A. Bhowmick, N. Pramanik, P. Jana [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017. Vol. 95. P. 348–356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.11.052>.
 17. Pantulap U., Arango-Ospina M., Boccaccini A. R. Bioactive Glasses Incorporating Less-Common Ions to Improve Biological and Physical Properties // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2021. Vol. 33, Iss. 1, Art. No. 3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10856-021-06626-3>.
 18. Lanthanum Chloride Attenuates Osteoclast Formation and Function Via the Downregulation of Rankl-Induced Nf- κ b and Nfatc1 Activities / C. Jiang, J. Shang, Z. Li [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. 2016. Vol. 231, Iss. 1. P. 142–151. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.25065>.
 19. Barium Oxide Doped Magnesium Silicate Nanopowders for Bone Fracture Healing: Preparation, Characterization, Antibacterial and In Vivo Animal Studies / M. Mabrouk, G. Ibrahim Fouad, H. H. Beherei, D. B. Das // *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, Iss. 8. Art. No. 1582. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081582>.
 20. Gadolinium-Doped Bioglass Scaffolds Promote Osteogenic Differentiation of hBMSC via the Akt / GSK3 β Pathway and Facilitate Bone Repair In Vivo / D. Y. Zhu, B. Lu, J. H. Yin [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*.

- cine. 2019. Vol. 11, Iss. 14. P. 1085–1100. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S193576>.
21. Jung G., Park Y., Han J. Effects of HA Released Calcium Ion on Osteoblast Differentiation // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2010. Vol. 21, Iss. 5. P. 1649–1654. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10856-010-4011-y>.
 22. Характеристика костной ткани при имплантации керамического материала на основе цирконата лантана в эксперименте / М. Ю. Измоденова, М. В. Гилев, М. В. Ананьев [и др.] // *Травматология и ортопедия России*. 2020. Т. 26, № 3. С. 130–140. DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-3-130-140>.
 23. Влияние керамического материала на основе цирконата лантана на динамику гематологических показателей и маркеров ремоделирования костной ткани: экспериментальное исследование / И. П. Антропова, Е. А. Волокитина, М. Ю. Удинцева [и др.] // *Травматология и ортопедия России*. 2022. Т. 28, № 1. С. 79–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1704>.
 24. Silva A., Pallone E., Lobo A. Modification of Surfaces of Alumina-Zirconia Porous Ceramics with Sr²⁺ after SBF // *Journal of the Australian Ceramic Society*. 2020. Vol. 56. P. 517–524. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41779-019-00360-4>.

Информация об авторах

Елена Александровна Волокитина — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); ведущий научный сотрудник лаборатории медицинского материаловедения и биокерамики, Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук (Екатеринбург, Россия). E-mail: volokitina_elena@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>.

Мария Валерьевна Улитко — кандидат биологических наук, доцент, директор департамента биологии и фундаментальной медицины Института естественных наук и математики, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина (Екатеринбург, Россия). E-mail: maria.ulitko@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3193-2903>.

Юлия Ярославовна Антонец — студент департамента биологии и фундаментальной медицины Института естественных наук и математики, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина (Екатеринбург, Россия). E-mail: uliaantonec@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6418-8980>.

Ирина Петровна Антропова — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Ураль-

ский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); ведущий научный сотрудник лаборатории медицинского материаловедения и биокерамики, Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук (Екатеринбург, Россия). E-mail: aip.hemolab@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>.

Кирилл Андреевич Тимофеев — аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); младший научный сотрудник лаборатории медицинского материаловедения и биокерамики, Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук (Екатеринбург, Россия). E-mail: kirill.timofeev.98@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2208-7154>.

Information about the authors

Elena A. Volokitina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Leading Researcher of the Laboratory of Medical Materials Science and Bioceramics, Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Science, (Ekaterinburg, Russia). E-mail: volokitina_elen@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-8558>.

Maria V. Ulitko — Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Director of the Department of Biology and Fundamental Medicine of the Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin (Ekaterinburg, Russia). E-mail: maria.ulitko@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3193-2903>.

Yulia Ya. Antonets — Student of the Department of Biology and Fundamental Medicine of the Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin (Ekaterinburg, Russia). E-mail: uliaantonec@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6418-8980>.

Irina P. Antropova — Doctor of Sciences (Biology), Leading Researcher of the Central Scientific Research Laboratory, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Leading Researcher of the Laboratory of Medical Materials Science and Bioceramics, Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Science, (Ekaterinburg, Russia). E-mail: aip.hemolab@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>.

Kirill A. Timofeev — Postgraduate Student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Junior Researcher at the Laboratory of Medical Materials Science and Bioceramics Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Science, (Ekaterinburg, Russia). E-mail: kirill.timofeev.98@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2208-7154>.

Обзор литературы

УДК 616.99:595.421:616.072

EDN: <https://elibrary.ru/OOVICE>

Особенности МРТ-картины очаговых форм острого клещевого энцефалита

Алла Борисовна Галунова

Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия
Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

allagalunova@yandex.ru

Аннотация. Клещевой энцефалит (КЭ) — широко распространенная трансмиссивная природно-очаговая нейроинфекция на территории России и является эндемичным заболеванием для Свердловской области. Высокий уровень заболеваемости, ежегодная регистрация очаговых форм, приводящих к инвалидизации и летальным исходам, обуславливают актуальность поиска ранних дифференциально-диагностических критериев острого клещевого энцефалита с использованием современного неинвазивного метода нейровизуализации — магниторезонансной томографии (МРТ). МРТ является перспективным методом диагностики острого КЭ, особенно в случаях отсроченной сероконверсии.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, МРТ, полушария головного мозга, подкорковые структуры, таламус, ствол мозга

Для цитирования: Галунова А. Б. Особенности МРТ-картины очаговых форм острого клещевого энцефалита // Вестник УГМУ. 2023. № 4. С. 18–26. EDN: <https://elibrary.ru/OOVICE>.

Literature review

Features of the MRI Picture of Focal Forms Acute Tick-Borne Encephalitis

Alla B. Galunova

© Галунова А. Б., 2023

© Galunova A. B., 2023

Clinical Hospital No. 1 of Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Russia
Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

allagalunova@yandex.ru

Abstract. Tick-borne encephalitis (TBE) is a widespread transmissible natural focal neuroinfection in the territory of the Russia and is an endemic disease for the Sverdlovsk Region. The high incidence rate, the annual registration of focal forms leading to disability and death, determines the relevance of the search for early differential diagnostic criteria for acute tick-borne encephalitis using a modern non-invasive method of neuroimaging — Magnetic Resonance Imaging (MRI). MRI is a promising method of TBE diagnostics, especially in cases of delayed seroconversion.

Keywords: tick-borne encephalitis, MRI, cerebral hemispheres, subcortical structures, thalamus, brain stem

For citation: Galunova AB. Features of the MRI picture of focal forms acute tick-borne encephalitis. *Bulletin of USMU*. 2023;(4):18–26. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OOVICE>.

Введение. Клещевой энцефалит (КЭ) — широко распространенная трансмиссивная природно-очаговая нейроинфекция на территории России с ежегодной регистрацией уровня заболеваемости. Большая распространенность, высокая заболеваемость, часто приводящая к инвалидизации, и вероятность летальных исходов определяют медико-социальную и экономическую значимость этой нейроинфекции.

По данным Роспотребнадзора, уровень заболеваемости КЭ в России в 2022 г. составил 1,34 на 100 тыс. населения (1 969 случаев), в Свердловской области — 4,5 на 100 тыс. населения (175 случаев), что в 2,3 раза превысило показатели 2021 г. [1]. Ежегодно регистрируются очаговые формы острого КЭ (ОКЭ), их доля составляет от 4,0 % до 22,7 % за период 2000–2021 гг. при среднем уровне летальности 2,1 %.

Перспективным методом нейродиагностики является магниторезонансная томография (МРТ), позволяющая уточнить локализацию, характер и распространенность поражения структур головного и (или) спинного мозга. МРТ-особенности при очаговых формах ОКЭ освещены в небольшом количестве публикаций, которые основаны на описании отдельных клинических случаев. В публикациях не представлена систематизация данных по локализации патологических очагов, не проводилась корреляция МРТ-изменений и клинической картины болезни, что представляет клинический интерес.

Цель работы — на основании литературных данных провести анализ частоты встречаемости различных локализаций патологических изменений в головном и (или) спинном мозге при МРТ-исследовании и сопоставить клиническую и нейровизуализационную картины при очаговых формах ОКЭ.

Материалы и методы. Материалы статьи — это научные публикации, поиск которых осуществлялся с помощью интернет-платформы eLIBRARY.RU и электронного научного архива Научной медицинской библиотеки имени профессора В. Н. Климова Уральского государственного медицинского университета по ключевым словам: клещевой энцефалит, магниторезонансная томография, МРТ. В обзор были включены научные статьи, содержащие информацию о результатах МРТ-исследований при остром клещевом энцефалите. Метод исследования — обзор и анализ полученных литературных данных.

Результаты и обсуждение. Описание патологических изменений при МРТ-исследовании пациентов с ОКЭ представлено в небольшом перечне публикаций [2–34] и чаще основано на рассмотрении единичных клинических случаев.

Исследователи отмечали, что МРТ-изменения в головном и (или) спинном мозге выявляются лишь в 8–20 % случаев очаговых форм ОКЭ [18; 34; 35]. МРТ-картина ОКЭ характеризовалась выявлением патологических очагов гиперинтенсивных в T2- и гипоинтенсивных в T1-режиме [2; 5–34; 36]. Практически во всех случаях неполиомиелитических форм ОКЭ при МРТ-исследовании отмечалось поражение подкорковых структур головного мозга. Патологический сигнал регистрировался в большинстве случаев в области таламуса (до 80–90 %), чаще билатерально и реже — на одной стороне [5; 13; 16; 17; 19–23; 25; 26; 28; 34; 37]; были описаны также изменения в области базальных ганглиев [27; 38; 39]: стриатума [28] (хвостатого ядра [5; 13; 16; 20–23; 25], скорлупы [5; 13; 19; 22]), паллидума (бледного шара [5; 13], черной субстанции [13], красного ядра [13]).

Согласно публикациям, часто МРТ-изменения выявлялись в области ствола мозга [12; 13; 16; 18–21; 23; 26; 34; 37; 39], реже — в мозжечке [2; 16; 17; 20; 22; 23; 34], в полушариях головного мозга [12; 13; 18; 22; 25; 29; 33; 39], мозолистом теле [15; 22; 39], гиппокампе [13]. В единичных случаях отмечалось поражение внутренней капсулы [13], ретикулярной формации ствола мозга [13], медиальной и латеральной петли [13] и гемисферное поражение головного мозга [22].

Описаны случаи формирования гиперинтенсивных в T2-режиме и изоинтенсивных в T1-режиме очагов в области передних рогов спинного мозга на различных уровнях, чаще — на уровне шейного утолщения [3; 6; 9; 11; 13; 24; 25; 27; 31–34; 37].

Частота выявления МРТ-изменений в структурах головного и спинного мозга у детей в острую фазу КЭ была значительно выше, чем у взрослых пациентов — до 98 % [39]. При этом многоочаговое поражение при нейровизуализации выявлялось в 67 % случаев, а одиночный очаг — в 25 % [39]. Локализация патологических очагов такая же, как и у взрослых пациентов: базальные ганглии (до 66,7 %); полушария головного мозга (в т. ч. гемисферное пораже-

ние) — белое (до 41,7 %) и серое (до 16,7 %) вещества; мозолистое тело, ствол мозга и структуры задней черепной ямки (до 8,3 %) [2; 39]. Среди базальных ганглиев чаще диагностировалось вовлечение в процесс стриатума (скорлупы и хвостатого ядра) [22], отмечалось поражение мозжечка [2; 21]. Описан единственный случай диффузного отека в кортикально-субкортикальной зоне затылочно-теменной области слева с контрастным усилением менингеальных оболочек над левой височной долей у ребенка в возрасте 17 дней [29].

Таким образом, при ОКЭ на МР-томограммах выявляются очаги поражения в различных отделах центральной нервной системы (ЦНС), но наиболее часто были описаны гиперинтенсивные очаги на T2- и гипоинтенсивные на T1-режиме в области таламуса, ствола мозга, хвостатого ядра, мозжечка и передних рогов спинного мозга.

Причиной появления гиперинтенсивных патологических очагов при МРТ-исследовании в головном и спинном мозге при ОКЭ, как и при других заболеваниях, является изменение содержания воды в тканях. Причиной являются патоморфологические изменения воспалительного характера в ЦНС, характеризующиеся выраженными дистрофическими и некробиотическими процессами в нервных клетках в острый период, сопровождающиеся диффузным, периваскулярным и перицеллюлярным отеком и вторичным поражением структур миелина. При этом на фоне развивающегося продуктивного васкулита с гипертрофией и гиперплазией эндотелия и других клеточных элементов сосудистой стенки наблюдаются гиперемия, тромбозы, стазы и диапедезные кровоизлияния, приводящие к формированию очагов расплавления мозгового вещества [40–42].

При описании МРТ-изменений в остром периоде КЭ авторы редко подробно описывают клиническую картину заболевания, ограничиваясь только формулировкой очаговой формы КЭ, что не позволяет получить полноценную картину соответствия очагов поражения на МР-томограммах и клиники острой формы КЭ.

Наиболее часто, по данным литературы [22; 25; 30; 32], выявлялось несоответствие клинической картины заболевания и топической локализации патологических изменений, наблюдаемых при МРТ-исследовании: чаще — при энцефалитическом синдроме, реже — при полиоэнцефалитическом синдроме. При нейровизуализации головного мозга большинство авторов [3; 5; 6; 13; 16; 17; 19–23; 25–28; 34; 37; 38] регистрировало поражение подкорковых структур: чаще — таламуса, реже — базальных ганглиев (в частности, стриатума: скорлупы, хвостатого ядра), при этом в большинстве случаев не выявлялась клиника экстрапирамидного синдрома. Синдром нарушения сознания чаще сопровождался поражением таламуса на МР-томограммах, при этом у ряда пациентов поражение этой области протекало бессимптомно. МРТ-изменения в области полушарий и ствола мозга были выявлены у половины пациентов с эпилептическим синдромом, при мозжечковом синдроме

МРТ-поражение структур мозжечка выявлялось в единичных случаях. При полиоэнцефалитическом синдроме выявленные МРТ-изменения у 1/3 пациентов соответствовали клинической картине заболевания.

Наиболее часто полное соответствие отмечено при полиомиелитическом синдроме, при этом на МРТ-исследовании выявлялся очаг в области передних рогов спинного мозга, соответствующий топике поражения.

Таким образом, в большинстве описаний МРТ-картины острых форм КЭ [2; 3; 5; 6; 8; 9; 11; 14; 19; 21; 22; 26–28; 33; 37] выявлено полное или частичное соответствие клинике заболевания, чаще — при полиомиелитическом синдроме, реже — в группе с церебральным и стволовым уровнями поражения.

Аналогичные данные получены и при сопоставлении МРТ-картины ОКЭ и клиники очаговых форм в детском возрасте. В. Н. Скрипченко и др. отмечали полное соответствие клиники и МРТ-картины в 80 % случаев [39].

Выводы. Таким образом, по литературным данным, при очаговых формах КЭ соответствующие МРТ-изменения головного и спинного мозга выявляются только в 8–20 % случаев у взрослых и до 98 % — у детей. При МРТ-исследовании регистрировались очаги гиперинтенсивные на T2- и гипointенсивные на T1-режиме без накопления контрастного вещества. Характерными локализациями патологических изменений при МРТ-исследовании были таламус (до 80–90 % и чаще билатерально), базальные ганглии (чаще стриатум), ствол мозга и передние рога спинного мозга. Реже изменения выявлялись в области мозжечка, полушарий головного мозга, мозолистого тела, гиппокампа, в единичных случаях — в области внутренней капсулы, паллидуме (черной субстанции, красном ядре, бледном шаре), ретикулярной формации ствола мозга, медиальной и латеральной петли.

Полученные данные демонстрируют наличие характерных патологических изменений при МРТ-исследовании очаговых форм КЭ, которые могут служить дополнительным критерием диагностики и дифференциальной диагностики очаговых форм острого клещевого энцефалита в случаях позднего серологического подтверждения диагноза. При этом отсутствует четкое понимание частоты встречаемости той или иной локализации патологических изменений, факторов, влияющих на формирование патологических изменений в головном и (или) спинном мозге при МРТ-исследовании, и нет анализа клинико-МРТ-сопоставления. Решение этих вопросов имеет клинический интерес в плане ранней диагностики КЭ и прогнозирования тяжести течения и исхода тяжелых очаговых форм острого клещевого энцефалита.

Список источников

1. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в Российской Федерации в 2022 г. и прогноз ее развития на 2023 г. / Е. И. Андаев, А. Я. Никитин, М. И. Толмачева [и др.] // Проблемы особо опасных

- инфекций. 2023. № 1. С. 6–16. DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-6-16>.
2. Васильев В. С., Пронько Н. В., Кононов В. П. Клинико-эпидемиологические и анатомические особенности случая крайне тяжелого течения клещевого энцефалита у ребенка // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2007. № 4 (20). С. 164–165. EDN: <https://elibrary.ru/qbunxv>.
 3. Сабитов А. У., Илларионова И. В., Бацкалевич Н. А. Дифференциальная диагностика полиомиелита и редкой формы клещевого энцефалита (клинический случай) // Уральский медицинский журнал. 2015. № 4 (127). С. 33–35. EDN: <https://elibrary.ru/umbkdd>.
 4. Клинико-этиологические и МРТ параллели энцефалитов у детей / Е. Ю. Скрипченко, Г. П. Иванова, Н. В. Скрипченко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 11, вып. 2. С. 86–94. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111286>.
 5. Alkadhi H., Kollias S. S. MRI in Tick-Borne Encephalitis // *Neuroradiology*. 2000. Vol. 42 (10). P. 753–755. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002340000396>.
 6. Beer S., Brune N., Kesselring J. Detection of Anterior Horn Lesions by MRI in Central European Tick-Borne Encephalomyelitis // *Journal of Neurology*. 1999. Vol. 246. P. 1169–1171. DOI: <https://doi.org/10.1007/s004150050537>.
 7. Brain Perfusion Alterations in Tick-Borne Encephalitis — Preliminary Report / Z. Tyrakowska-Dadełto, E. Tarasów, D. Janusek [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. 2018. Vol. 68. P. 26–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.01.002>.
 8. Clinical Challenges in 49-Year-Old Patient with Severe Tick-Borne Myeloradiculitis Despite Complete Active Vaccination / J. Feige, T. Moser, L. Hauer [et al.] // *Vaccines*. 2020. Vol. 8, Iss. 1, Art. No. 93. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines8010093>.
 9. Clinical Reasoning: A 49-Year-Old Man with Fever and Proximal Weakness of His Arms / C. Seliger, W. Schulte-Mattler, U. Bogdahn, M. Uhl // *Neurology*. 2014. Vol. 82, Iss. 8. P. e65–e69. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000138>.
 10. Differential Diagnosis for Bilateral Abnormalities of the Basal Ganglia and Thalamus / A. N. Hegde, S. Mohan, N. Lath, C. C. T. Lim // *RadioGraphics*. 2011. Vol. 31, No. 1. P. 5–30. DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.311105041>.
 11. Gadolinium Enhancement of Cauda Equina: A New MR Imaging Finding in the Radiculitic Form of Tick-Borne Encephalitis / S. Marjelund, A. Jaaskelainen, T. Tikkakoski [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. 2006. Vol. 27, Iss. 5. P. 995–997. URL: <https://clck.ru/374qU7> (date of access: 07.11.2023).
 12. Herzig R., Patt C. M., Prokes T. An Uncommon Severe Clinical Course of European Tick-Borne Encephalitis // *Biomedical Papers*. 2002. Vol. 146, Iss. 2. P. 63–67. DOI: <https://doi.org/10.5507/bp.2002.013>.

13. Imaging Findings in Tick-Borne Encephalitis with Differential Diagnostic Considerations / M. Horger, R. Beck, M. Fenchel [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. 2012. Vol. 199, Iss. 2. P. 420–427. DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.11.7911>.
14. Isolated Meningomyeloradiculitis Following Infection with Tick Borne Encephalitis Virus / A. Rácz, G. Schallera, J. Lunkenheimera [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2012. Vol. 114, Iss. 9. P. 1263–1265. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.02.047>.
15. Isolated Reversible Splenic Lesion in Tick-Borne Encephalitis: A Case Report and Literature Review / H. Vollmann, G. Hagemann, H. J. Mentzel [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2011. Vol. 113, Iss. 5. P. 430–433. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.01.010>.
16. Kaiser R. The Clinical and Epidemiological Profile of Tick-Borne Encephalitis in Southern Germany 1994–98: A Prospective Study of 656 Patients // *Brain*. 1999. Vol. 122, Iss. 11. P. 2067–2078. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/122.11.2067>.
17. Kevin R. Tick-Borne Encephalitis in Children // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2012. Vol. 162, Iss. 11–12. P. 244–247. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10354-012-0101-4>.
18. Magnetic Resonance Imaging and Clinical Findings in Adults with Tick-Borne Encephalitis / A. Pichler, J. Sellner, G. Harutyunyan [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. 2017. Vol. 378. P. 266–269. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.02.003>.
19. Magnetic Resonance Imaging Findings and Outcome in Severe Tick-Borne Encephalitis. Report of Four Cases and Review of the Literature / S. Marjelund, T. Tikkakoski, S. Tuisku, S. Räisänen // *Acta Radiologica*. 2004. Vol. 45, Iss. 1. P. 88–94. DOI: <https://doi.org/10.1080/02841850410003356>.
20. May Early Intervention with High Dose Intravenous Immunoglobulin Pose a Potentially Successful Treatment for Severe Cases of Tick-Borne Encephalitis? / D. Růžek, G. Dobler, H. H. Niller // *BMC Infectious Diseases*. 2013. Vol. 13, Art. No. 306. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-306>.
21. MRI Abnormalities in Tick-Borne Encephalitis/S. Lorenzl, H. W. Pfister, C. Padovan, T. Yousry // *The Lancet*. 1996. Vol. 347, Iss. 9002. P. 698–699. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)91256-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)91256-8).
22. MRI-Imaging and Clinical Findings of Eleven Children with Tick-Borne Encephalitis and Review of the Literature / C. von Stülpnagel, P. Winkler, J. Koch [et al.] // *European Journal of Paediatric Neurology*. 2016. Vol. 20, Iss. 1. P. 45–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.10.008>.
23. Neurotropic Virus Infections as the Cause of Immediate and Delayed Neuropathology / M. Ludlow, J. Kortekaas, C. Herden [et al.] // *Acta Neuropathologica*. 2016. Vol. 131, Iss. 2. P. 159–184. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1511-3>.

24. Polyradiculitis as a Predominant Symptom of Tick-Borne Encephalitis Virus Infection / C. Enzinger, B. Melisch, A. Reischl [et al.] // *Archives of Neurology*. 2009. Vol. 66, No. 7. P. 904–905. DOI: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.117>.
25. Predictors, Neuroimaging Characteristics and Long-Term Outcome of Severe European Tick-Borne Encephalitis: A Prospective Cohort Study / T. Lenhard, D. Ott, N.J. Jakob [et al.] // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11, Iss. 4, Art. No. e0154143. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154143>.
26. Severe Tick Borne Encephalitis with Simultaneous Brain Stem, Bithalamic, and Spinal Cord Involvement Documented by MRI / A. Bender, G. Schulte-Altendorneburg, E. U. Walther, H-W. Pfister // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005. Vol. 76, Iss. 1. P. 135–137. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.040469>.
27. Stich O., Reinhard M., Rauer S. MRI Scans of Cervical Cord Provide Evidence of Anterior Horn Lesion in a Patient with Tick-Borne Encephalomyeloradiculitis // *European Journal of Neurology*. 2007. Vol. 14, Iss. 6. P. e5–e6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01774.x>.
28. Tick-Borne Encephalitis Among U.S. Travelers to Europe and Asia — 2000–2009 / D.M. Granger, B.K. Lopansri, D. Butcher [et al.] // *JAMA*. 2010. Vol. 303, Iss. 21. P. 2132–2135. URL: <https://clck.ru/374tPW> (date of access: 10.11.2023).
29. Tick-Borne Encephalitis in a 17-Day-Old Newborn Resulting in Severe Neurologic Impairment / N. Jones, W. Sperl, J. Koch [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007. Vol. 26, Iss. 2. P. 185–186. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000253056.34894.5f>.
30. Tick-Borne Encephalitis in a Child with Previous History of Completed Primary Vaccination / M. Zlamy, E. Haberlandt, J. Brunner [et al.] // *Pediatrics International*. 2016. Vol. 58, Iss. 1. P. 56–58. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.12752>.
31. Tickborne Encephalitis Southwestern France / B. Herpe, I. Schuffenecker, J. Pillot [et al.] // *Emerging Infection Diseases*. 2007. Vol. 13, No. 7. P. 1114–1116. URL: <https://clck.ru/374tsW> (date of access: 13.11.2023).
32. Tick-Borne Encephalitis with Polyradiculitis Documented by MRI / T. Pfefferkorn, B. Feddersen, G. Schulte-Altendorneburg [et al.] // *Neurology*. 2007. Vol. 68, Iss. 15. P. 1232–1233. DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259065.58968.10>.
33. Tick-Borne Meningo-Encephalitis in a 6-Week-Old Infant / T. Iff, R. Meier, E. Olah [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. 2005. Vol. 164, Iss. 12. P. 787–788. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-005-1753-5>.
34. Viral Encephalitis: Etiology, Clinical Features, Diagnosis and Management / S. Ferrari, A. Toniolo, S. Monaco [et al.] // *The Open Infectious Diseases Journal*. 2009. Vol. 3, Iss. 1. P. 1–12. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874279300903010001>.

35. Tick-Borne Encephalitis in Poland in Years 1993–2008 — Epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 Patients / P. Czupryna, A. Moniuszko, S.A. Pancewicz [et al.] // *European Journal of Neurology*. 2011. Vol. 18. P. 673–679. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03278.x>.
36. Fauser S., Stich O., Rauer S. Unusual Case of Tick Borne Encephalitis with Isolated Myeloradiculitis // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2007. Vol. 78, Iss. 8. P. 909–910. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.110882>.
37. Meningoencephaloradiculomyelitis After Tick-Borne Encephalitis Virus Infection: A Case Series / M. Ponfick, S. Hacker, H-J. Gdynia [et al.] // *European Journal of Neurology*. 2012. Vol. 19, Iss. 5. P. 776–782. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03651.x>.
38. Волкова Л. И., Ковтун О. П. Возрастные аспекты эпидемиологии и клиники клещевого энцефалита // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2008. Т. 108, № 10. С. 61–64. EDN: <https://elibrary.ru/juoymf>.
39. Скрипченко Н. В. Клещевые инфекции у детей: диагностика, лечение и профилактика // *Terra medica nova*. 2010. № 1. С. 5–11. EDN: <https://elibrary.ru/nugkyv>.
40. Ерман Б. А., Конев В. П., Ройхель В. М. Вирусные инфекции центральной нервной системы: Патологическая анатомия, патогенез, диагностика. Екатеринбург : ИПП «Уральский рабочий», 1996. 72, [1] с.
41. Зайцева Л. Н., Ерман Б. А. Особенности поражения ЦНС при современном остром КЭ на Среднем Урале // *Вестник Первой областной клинической больницы*. 2013. Вып. XXVII, № 2 (53). С. 29–31.
42. Патоморфоз острого клещевого энцефалита на Среднем Урале / Р. Г. Образцова, Л. И. Волкова, Л. И. Дроздова, Л. И. Дроздова. Екатеринбург : Уральское издательство, 2008. 228 с. EDN: <https://elibrary.ru/uiabxh>.

Информация об авторе

Алла Борисовна Галунова — заведующий неврологическим отделением, Свердловская областная клиническая больница № 1 (Екатеринбург, Россия); ассистент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: allagalunova@yandex.ru.

Information about the author

Alla B. Galunova — Head of the Neurological Department, Clinical Hospital No. 1 of Sverdlovsk Region (Ekaterinburg, Russia); Assistant of the Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: allagalunova@yandex.ru.

Научная статья

УДК 616-021.3

EDN: <https://elibrary.ru/RZYTUVZ>

Риск наследственной патологии при ЭКО: клинический случай рождения ребенка с муковисцидозом

Екатерина Александровна Копылова^{1✉}, Светлана Степановна Дерябина²,
Елена Владимировна Кудрявцева³, Ольга Викторовна Лагутина⁴,
Владислав Викторович Ковалев⁵

^{1,3,5} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹⁻⁴ Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери
и ребенка», Екатеринбург, Россия

^{2,4} Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

✉ katya080598@yandex.ru

Аннотация. Риск рождения ребенка с моногенным заболеванием нельзя исключить ни для одной семьи. Однако в популяции семейных пар, страдающих бесплодием, частота гетерозиготного носительства моногенной патологии выше, чем в популяции с нормальной фертильностью. Например, в ряде исследований доказана связь мужского бесплодия с носительством патогенных вариантов в гене, ответственном за синтез, структуру и функцию белка трансмембранного регулятора проводимости (*англ.* Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, *CFTR*). Цель исследования — на основании разбора клинического случая продемонстрировать важность тестирования на носительство патогенных генетических вариантов в гене *CFTR* супружеских пар, направленных на проведение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Для анализа использовались амбулаторные карты и выписки из стационара ребенка-пробанда и его родителей. В супружеской паре с подтвержденным мужским фактором бесплодия в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) родился ребенок, у которого в возрасте 8 месяцев выявлен муковисцидоз (несмотря на отрицательный результат неонатального скрининга). Сестра отца ребенка также больна муковисцидозом, однако результаты ее генетического исследования отсутствовали. У отца ребенка при преконцепционной подготовке частых патогенных вариантов в гене *CFTR* не выявлено; матери ребенка такое исследование не проводилось. Диагноз ребенка подтвержден при проведении секвенирования гена *CFTR* (обнаружено 2 патогенных генетических варианта в компаунд-гетерози-

© Копылова Е. А., Дерябина С. С., Кудрявцева Е. В., Лагутина О. В., Ковалев В. В., 2023

© Kopylova E. A., Deryabina S. S., Kudryavtseva E. V., Lagutina O. V., Kovalev V. V., 2023

готном состоянии: G194R и F508del). Впоследствии у матери подтверждено носительство наиболее частого патогенного варианта гена *CFTR* — F508del, а у отца — редкого варианта G194R. Наше наблюдение иллюстрирует сложности диагностики случаев муковисцидоза и выявления носителей этого заболевания в связи большим количеством патогенных вариантов гена *CFTR*. У специалистов должна быть повышенная настороженность по поводу риска рождения больного ребенка, особенно в семьях, имеющих случаи заболевания у родственников.

Ключевые слова: муковисцидоз, бесплодие, ЭКО, ВРТ, преконцепционная подготовка

Благодарности. Авторы выражают благодарность главному врачу Клинико-диагностического центра «Охрана здоровья матери и ребенка» Елене Борисовне Николаевой.

Для цитирования: Риск наследственной патологии при ЭКО: клинический случай рождения ребенка с муковисцидозом / Е. А. Копылова, С. С. Дерябина, Е. В. Кудрявцева [и др.] // Вестник УГМУ. 2023. № 4. С. 27–39. EDN: <https://elibrary.ru/RZYTUVZ>.

Original article

The Risk of Hereditary Pathology During In Vitro Fertilization: A Clinical Case of the Birth of a Child with Cystic Fibrosis

Ekaterina A. Kopylova^{1✉}, Svetlana S. Deryabina², Elena V. Kudryavtseva³,
Olga V. Lagutina⁴, Vladislav V. Kovalev⁵

^{1,3,5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

^{1–4} Medical Center “Health Care of Mother and Child”, Ekaterinburg, Russia

^{2,4} Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia

✉ katya080598@yandex.ru

Abstract. The risk of having a child with a monogenic disease cannot be excluded for any family. However, in a population of couples suffering from infertility, the frequency of heterozygous carriage of a monogenic pathology is higher than in a population with normal fertility. For example, a number of studies have proven the association between male infertility and the carriage of pathogenic variants in the *CFTR* gene associated with cystic fibrosis. The purpose of the study was, based on a clinical case, to demonstrate the importance of testing for carriage of pathogenic genetic variants in the *CFTR* gene in married couples seeking assisted reproductive technologies (ART). For the analysis, medical documentation of the proband child and his parents were used. In a couple with confirmed male factor infertility, as a result of in vitro fertilization (IVF), a child was born who was

diagnosed with cystic fibrosis at the age of 8 months (despite a negative result of neonatal screening). The child's father's sister also has cystic fibrosis, but the results of her genetic testing were not available. Preconception examination did not reveal common pathogenic variants in the *CFTR* gene in the father of the child; this study was not carried out on the mother of the child. The child's diagnosis was confirmed by sequencing of the *CFTR* gene (2 pathogenic genetic variants were found in the compound heterozygous state: G194R and F508del). Subsequently, the mother was confirmed to be a carrier of the most common pathogenic variant of the *CFTR* gene — F508del, and the father, was a carrier of a rare variant G194R. Our observation illustrates the difficulty of diagnosing cases of cystic fibrosis and identifying carriers of this disease due to the large number of pathogenic variants of the *CFTR* gene. Professionals should be actively alert to the risk of having a sick child, especially in families with cases of the disease in relatives.

Keywords: cystic fibrosis, infertility, IVF, ART, preconception care

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the Chief Physician of the Medical Center “Health Care of Mother and Child” — Elena B. Nikolaeva.

For citation: Kopylova EA, Deryabina SS, Kudryavtseva EV, Lagutina OV, Kovalev VV. The risk of hereditary pathology during in vitro fertilization: A clinical case of the birth of a child with cystic fibrosis. *Bulletin of USMU*. 2023;(4):27–39. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/RZYTIVZ>.

С каждым годом в мире растет число пар, участвующих в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Это связано со многими причинами: растущей частотой бесплодия (в России частота бесплодия колеблется от 17,2% до 24%), поздним вступлением в брак, а значит, и поздним деторождением, желанием получить максимальные гарантии рождения здоровых детей, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза, финансово-экономической доступностью этих процедур и др. [1–3].

Риск рождения ребенка с моногенным заболеванием нельзя исключить ни для одной семьи. Однако в популяции семейных пар, страдающих бесплодием, частота гетерозиготного носительства моногенной патологии заметно выше, чем в популяции с нормальной фертильностью, т. к. некоторые патогенные генетические варианты не только детерминируют моногенные заболевания, но и сами могут увеличивать вероятность бесплодия. Так, в систематическом обзоре Б. Дж. Хьюстона и др. (англ. В. J. Houston et al.) [4] описаны в общей сложности около 120 генов, которые были с разной степенью достоверности связаны со 104 фенотипами бесплодия. Например, в ряде исследований доказана связь мужского бесплодия с носительством патогенных вариантов в гене, ответственном за синтез, структуру и функцию белка трансмембранного регулятора проводимости (англ. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, *CFTR*), в т. ч. F508del — одной из мажорных мутаций, приводящей к развитию муковисцидоза (МВ). Врожденное двустороннее отсутствие семявыносящих протоков может как входить в симптомокомплекс МВ, так

и представлять собой самостоятельное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся азооспермией с сохранением сперматогенеза [5]. Аналогичные примеры известны и в отношении ген-ассоциированных причин женского бесплодия [6].

Муковисцидоз, или кистозный фиброз (*англ.* Cystic Fibrosis, CF), — одно из самых распространенных наследственных заболеваний, обусловленное изменениями в гене *CFTR*. Как и большинство наследственных заболеваний, МВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Результатом изменений гена *CFTR* и нарушения работы соответствующего белка является дисфункция хлорных каналов, расположенных в клетках экзокринных желез, что вызывает дегидратацию поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости слизи. Патологический процесс характеризуется хронической легочной обструкцией и инфекциями, недостаточностью поджелудочной железы и мужским бесплодием. Также в процесс вовлечены печень, слюнные, потовые и половые железы [7; 8].

В настоящее время в России скрининг на гетерозиготное носительство моногенных заболеваний не входит в перечень обязательных исследований ни в общей популяции новорожденных, ни в программах ВРТ. Консультация врача-генетика и последующее медико-генетическое обследование могут быть назначены в случае наличия:

- хотя бы у одного из партнеров или их детей хромосомных или генных нарушений;
- хотя бы у одного из партнеров детей с врожденными пороками развития и (или) умственной отсталостью;
- кровнородственного брака.

Также медико-генетическое консультирование может быть показано при бесплодии неясного генеза, привычном выкидыше, повторных неудачных попытках переноса нативных или размороженных эмбрионов, тяжелых нарушениях сперматогенеза у мужчин [3]. Иными словами, при отсутствии фенотипических проявлений генетических девиаций или отягощенного семейного анамнеза медико-генетическое исследование супружеских пар с бесплодием может не проводиться. При этом вероятность рождения больного ребенка в такой семье выше, чем в общей популяции.

Цель исследования — на основании разбора клинического случая продемонстрировать важность тестирования супружеских пар, направленных на проведение ВРТ, на носительство патогенных генетических вариантов в гене *CFTR*.

Материалы и методы. В статье представлено ретроспективное описание клинического случая, иллюстрирующего важность корректного и максимально полного сбора анамнестических данных у будущих родителей в целях своевременного назначения тестирования на гетерозиготное носительство наследственного заболевания. Для анализа использовались амбулаторные

карты и выписки из стационара ребенка-пробанда и его родителей. Получено согласие родителей на научную публикацию при использовании данных в деперсонифицированном виде.

Результаты (представление клинического случая). Супружеская пара обратилась в медицинский центр для подготовки к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) в связи с длительным бесплодием в браке. На момент консультирования обоим супругам было по 40 лет, длительность бесплодия в браке приближалась к 19 годам. У женщины отмечено наличие соматических заболеваний: хронического пиелонефрита и мочекаменной болезни (оперативное лечение в анамнезе). Гинекологический анамнез был отягощен оперативными вмешательствами: лапароскопической тубэктомией слева (правая маточная труба при этом была проходима, что подтверждено гистеросальпингографией), резекцией правого яичника в связи с кистозно-фиброзным образованием.

Соматически здоровый супруг консультирован андрологом. Анализ спермы, проведенный дважды, стабильно указывал на азооспермию (отсутствие сперматозоидов в эякуляте). При сборе семейного анамнеза выяснилось, что младшая родная сестра мужчины больна муковисцидозом, однако в настоящее время она недоступна для обследования, т. к. проживает в другой стране и консультируемый не имеет на руках результатов ее молекулярно-генетического тестирования. По итогу консультации и в связи с установленным диагнозом «олигоспермия, обтурационная азооспермия», в соответствии с клиническими рекомендациями по мужскому бесплодию [9], мужчине рекомендован генетический тест — поиск микроделеций AZF-локуса (фактор азооспермии — *англ.* Azoospermia Factor) Y-хромосомы. Также в связи с отягощенным генеалогическим анамнезом (сиблинг с диагнозом «муковисцидоз») и в целях исключения гетерозиготного носительства этого заболевания пациенту рекомендовано проведение генетического тестирования с помощью доступной панели частых вариантов гена *CFTR* (NM_000492.3), представленных в общероссийской панели 2016 г.:

Dele2,3	R347H	G542X	2184insA	3732delA
G85E	1078delT	G551D	2183AA-G	3821delT
621+1G>T	I507del	R553X	2789+5G>A	3849+10kbC>T
R334W	F508del	1717-1G>A	R1162X	W1282X
R347P	1677delTA	2143delT	S1196X	N1303K

Для исключения другой наследственной патологии, в частности хромосомных перестроек, обоим супругам назначен анализ кариотипа.

В результате проведенных лабораторных исследований у супругов установлены нормальные диплоидный женский (46,XX) и диплоидный мужской (46,XY) кариотипы, дополнительно у партнера отмечено отсутствие микро-

делений в локусах AZFa, AZFb, AZFc Y-хромосомы и отсутствие носительства 25 частых генетических вариантов в гене *CFTR*, ассоциированном с развитием муковисцидоза (перечень выше).

Поскольку изменений в последовательности гена, отвечающего за муковисцидоз, у пациента с отягощенным семейным анамнезом в ходе проведенного исследования не обнаружилось, его супруге подобное обследование предложено не было.

По окончании планового обследования супругов проведено ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ) — со второй попытки у консультируемой наступила беременность. Течение беременности было осложнено гестационным сахарным диабетом (купирован диетой), задержкой роста плода, недостаточностью маточно-плацентарного кровотока 1а степени в 3 триместре. В сроке 38–39 недель гестации у женщины произошло преждевременное излитие околоплодных вод, в связи с этим пациентка была направлена в Областной перинатальный центр (Екатеринбург), где проведено родовозбуждение, а далее (в связи со слабостью родовой деятельности) — оперативное абдоминальное родоразрешение. Родился живой доношенный мальчик длиной 46 см, массой 2320 г, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. В связи с присоединением дыхательных расстройств, переходящих в дыхательную недостаточность, ребенок переведен в отделение патологии новорожденных, откуда выписан домой на 17 суток с диагнозом: «синдром дыхательных расстройств, дыхательная недостаточность 2 степени (купирована); церебральная ишемия средней степени, острый период; патологическая убыль массы тела (купирована); малый к сроку гестации вес, функциональное овальное окно; перинатальный контакт по гепатиту С». При этом результаты неонатального скрининга, включающего муковисцидоз, у ребенка были в норме: иммунореактивный трипсин (ИРТ) — 38,2 нг/мл.

Со слов матери, у ребенка практически с рождения отмечался ежедневный кашель (от поверхностного до приступообразного). В связи с этим семья неоднократно обращалась в детскую поликлинику по месту жительства, где проводилось амбулаторное обследование мальчика и лечение у него ринофарингита и коклюша. В один из периодов обострения заболевания после амбулаторного обследования у ребенка диагностирован острый гепатит С, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция и синдром цитолиза. В биохимическом анализе крови обнаружены повышенные значения аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и общего билирубина. При удовлетворительном питании до 6 месяцев у ребенка была положительная весовая кривая, далее — отрицательная. Примерно в это же время (в возрасте 6 месяцев) кашель у ребенка стал чаще, наблюдалось ежедневное повышение температуры тела до субфебрильных цифр, появилось затруднение дыхания, частый малопродуктивный кашель, выраженная вялость, слабость, отказ от еды. После осмотра педиатром в домашних условиях ребенок на-

правлен на госпитализацию в городскую детскую больницу. Состояние на момент поступления было тяжелое за счет субкомпенсированной острой дыхательной недостаточности, метаболических и электролитных нарушений, гиповолемии, электролитного дисбаланса. В первые же сутки ребенок переведен в реанимационное отделение, где на фоне интенсивной терапии появилась положительная динамика. Проведены заочные консультации с пульмонологом и генетиком.

В выписке из истории болезни ребенка в возрасте 8 месяцев (прием врача-генетика) указывается, что психомоторное развитие ребенка без особенностей, аппетит хороший, телосложение пропорциональное, вскармливание искусственное, прикормы по возрасту; скелетные, черепно-мозговые микроаномалии или врожденные пороки развития отсутствуют; наружные половые органы по мужскому типу, без особенностей. При этом с учетом электролитных нарушений и наличия в семье больного МВ (тетя ребенка по отцовской линии) рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования на муковисцидоз. В результате проведенного анализа дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выделенной из цельной крови ребенка, методом прямого и обратного секвенирования 27 экзонов гена *CFTR* в нуклеотидной последовательности обнаружены 2 патогенных генетических варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии: с.580G>A (p.Gly194Arg, G194R) и с.1521_1523delCTT (p.Phe508del, F508del).

Вариант нуклеотидной последовательности F508del хорошо известен — это самый частый патогенный вариант в гене *CFTR* [8; 10]. Второй вариант (с. 580G>A) является редким, в контрольной выборке Базы данных агрегации геномов (*англ.* The Genome Aggregation Database, gnomAD) не зарегистрирован [11], однако описан в базе данных CFTR2, где с 2020 г. указан как патогенный [10].

Для уточнения характера наследования обнаруженных вариантов далее проведено обследование обоих родителей пробанда — секвенирование по Сэнгеру — для подтверждения наличия выявленных генетических вариантов. Установлено, что вариант с.580G>A унаследован ребенком от отца (этот вариант не входил в список частых мутаций, обследование на носительство которых было проведено мужчине во время подготовки к ЭКО), а вариант F508del — от матери, которая не была направлена на генетическое тестирование по гетерозиготному носительству наследственной патологии. Для проведения дальнейшего обследования и лечения ребенок переведен в детскую областную больницу. При обследовании в общем анализе крови выявлена тенденция к нейтропении и лимфоцитозу, в биохимическом анализе крови — повышенные значения печеночных трансаминаз (АСТ — 88 МЕ/л, АЛТ 92 — МЕ/л) и хлоридов (110 мм/л), тенденция к гипернатриемии (уровень натрия — 140 ммоль/л (верхняя граница нормы)) и гипокалиемии (уровень калия — 4,85 ммоль/л (нижняя граница нормы)), незначительное повы-

шение С-реактивного белка — 0,52 мг/л (норма до 0,50). При анализе крови на иммуноглобулины (Ig) обнаружены повышенные значения IgM (1,40 г/л), что указывало на острый инфекционный процесс, общий анализ мочи при этом оставался в норме. Проведенное копрологическое исследование не выявило признаков стеатореи — уровень панкреатической эластазы не превысил 500 мкг, что соответствует норме. Между тем результаты потового теста, дважды проведенного с помощью системы стимуляции и коллекции пота Macroduct (уровень хлоридов — 96 мэкв/л и 74 мэкв/л), не оставили сомнений в диагнозе «муковисцидоз» (в норме этот показатель составляет менее 40 мэкв/л). По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки ребенка дано заключение: «муковисцидоз, признаки хронического воспалительного процесса в паренхиме легких (двусторонний риносинусит)». При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы, спленомегалия.

Во время проведения дообследования установлено, что на описанном этапе течения заболевания преобладают нарушения в бронхолегочном отделе, однако в патологический процесс уже вовлечены дыхательная и пищеварительная системы, в частности отмечены реактивные изменения в тканях печени и поджелудочной железы. Таким образом, диагноз «муковисцидоз» был подтвержден, пациенту рекомендовано диспансерное наблюдение в центре муковисцидоза.

Обсуждение. В России выделяют несколько групп риска по МВ; основная в настоящее время включает в себя новорожденных с неонатальной гипертрипсिनемией. Ко второй группе относятся люди с хроническими заболеваниями, имеющими схожую клиническую картину с МВ [8; 12]. Третью группу риска составляют лица, являющиеся близкими и дальними родственниками больных МВ, в первую очередь сибсы [8].

Таким образом, с учетом данных генеалогического анализа семьи супружеская пара из рассмотренного клинического случая относится к категории обязательно обследуемых пациентов на наличие гетерозиготного носительства моногенного рецессивного заболевания — МВ — в целях определения показаний для проведения преимплантационного генетического тестирования на моногенные заболевания (ПГТ-М). В рассматриваемом случае супругу действительно было предложено обследование на носительство мутаций в гене *CFTR* в соответствии с клиническими рекомендациями «Мужское бесплодие» [9], однако выбор метода исследования оказался некорректным. Согласно родословной семьи (рисунок), вероятность гетерозиготного носительства заболевания у супруга равна $2/3$ (доля носителей среди здоровых сибсов больных), т. е. 66,7%. Вероятность носительства мутации в гене *CFTR* у супруги около 5% с учетом частоты гетерозиготного носительства в общей популяции [8].

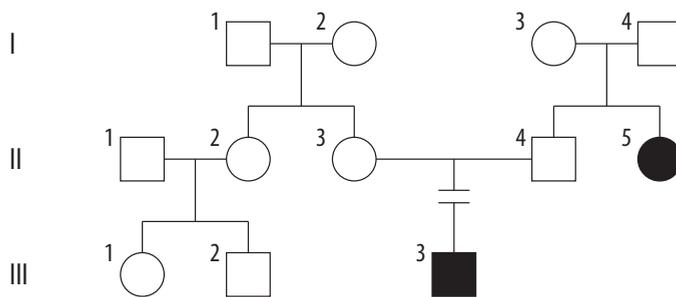


Рис. Родословная семьи:

II5, III3 — случаи муковисцидоза в родословной; II3 — гетерозиготный носитель патогенного варианта *CFTR* F508del; II4 — гетерозиготный носитель варианта *CFTR* с.580G>A

При применении ПГТ-М профилактика рождения ребенка с моногенным заболеванием происходит максимально рано — до наступления беременности. Однако генетическая гетерогенность обуславливает сложность поиска носителей, что препятствует возможности определения показаний к проведению преимплантационной диагностики эмбрионов перед ЭКО.

Согласно клиническим рекомендациям международных профессиональных сообществ (Американский колледж акушерства и гинекологии (*англ.* American College of Obstetricians and Gynecologists), Американский колледж медицинской генетики и геномики (*англ.* American College of Medical Genetics and Genomics)) «Скрининг на носительство генетических состояний», рекомендовано информировать о возможности обследования на носительство мутаций *CFTR* всех лиц, планирующих деторождение, а также беременных [13–15].

На первом этапе проведения ДНК-обследования на МВ в Медико-генетическом научном центре имени академика Н. П. Бочкова используется панель, включающая в себя 28 наиболее частых в мире патогенных вариантов, среди которых часть считается специфичными для России. Эти варианты обуславливают до 82,5% мутантных аллелей в общей выборке обследованных больных МВ. При отсутствии частых патогенных вариантов у больного МВ на втором этапе проводится расширенный поиск более редких мутаций, при этом обычно проводится секвенирование гена *CFTR* [16]. Проведение расширенного исследования гена *CFTR* позволило выявить генетические варианты, являющиеся причиной МВ у 98% пациентов с искомым заболеванием [8]. Наличие небольшого количества пациентов, у которых одна или две мутации *CFTR* не были идентифицированы даже после секвенирования всего гена, может быть связано с тем, что при проведении секвенирования исследуются только кодирующие участки и участки гена, непосредственно прилегающие к кодирующим. Внутренние области интронов и отдаленные области 5'- и 3'-регуляторных регионов не попадают в исследование. Кроме того,

нельзя исключать возможные нуклеотидные замены в регуляторных регионах, располагающихся вне гена *CFTR*, а также фенкопии МВ, т. е. заболевания со сходными клиническими проявлениями, но обусловленные нарушениями в других генах или средовыми факторами [16].

Выводы. Наше наблюдение иллюстрирует сложности диагностики случаев муковисцидоза и выявления носителей этого заболевания в связи большим количеством патогенных вариантов в гене *CFTR*, несмотря на широкое разнообразие методов молекулярной диагностики моногенных заболеваний. У специалистов должна быть повышенная настороженность по поводу риска рождения больного ребенка, особенно в семьях, имеющих случаи заболевания у родственников. В случае, если известно, что у близкого родственника диагностирован муковисцидоз, и нет результатов генетического исследования этого родственника, потенциальным носителям следует предлагать полный анализ гена *CFTR*.

В свою очередь, методы диагностики социально значимых моногенных наследственных заболеваний должны стать рутинно доступными для населения, чтобы дополнительное обследование по поиску более редких мутаций, в т. ч. с применением метода секвенирования, входило в широкое практическое применение. Таким образом, диагностический поиск будет продолжаться до логического завершения. Подтверждение у родителя статуса гетерозиготного носителя моногенного заболевания до зачатия и рождения ребенка позволит вывести профилактику этой патологии в семье на новый уровень (планирование беременности), а ранняя диагностика заболевания у новорожденного (в случае отказа от преимплантационного или пренатального тестирования) поможет улучшить жизненный прогноз путем незамедлительно начатой терапии.

Безусловно, преконцепционный скрининг может быть рекомендован и репродуктивно здоровому населению. Однако перед применением к населению в целом его можно легко внедрить в процесс ЭКО, включив преконцепционный скрининг в предварительную подготовку пациентов к лечению бесплодия. В случае выявления повышенного генетического риска потребуются незначительные изменения в их репродуктивном лечении (например, дополнение стандартного протокола ЭКО преимплантационным генетическим тестированием). Пары, обращающиеся за лечением бесплодия, как правило, заинтересованы в получении дополнительной информации о своих репродуктивных рисках, и задача медицинского персонала — наиболее полно удовлетворить эту потребность.

Список источников

1. Global, Regional, and National Prevalence and Disability-Adjusted Life-Years for Infertility in 195 Countries and Territories, 1990–2017: Results from

- a Global Burden of Disease Study, 2017 / Н. Sun, Т.-Т. Gong, Y.-Т. Jiang [et al.] // *Aging*. 2019. Vol. 11, Iss. 23. P. 10952–10991. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.102497>.
2. Тлиашинова И. А., Садыкова Р. Н., Мингазова Э. Н. Репродуктивные технологии в решении проблем бесплодия населения (часть II) // *Ремедиум*. 2022. № 4. С. 292–297. DOI: <https://doi.org/10.32687/1561-5936-2022-26-4-292-297>.
 3. Женское бесплодие : клинические рекомендации / Рос. о-во акушеров-гинекологов ; Рос. ассоц. репродукции человека. М., 2021. 81 с. URL: <https://clck.ru/36dphh> (дата обращения: 04.10.2023).
 4. A Systematic Review of the Validated Monogenic Causes of Human Male Infertility: 2020 Update and a Discussion of Emerging Gene-Disease Relationships / B. J. Houston, A. Riera-Escamilla, M. J. Wyrwoll [et al.] // *Human Reproduction Update*. 2021. Vol. 28, Iss. 1. P. 15–29. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab030>.
 5. Мутации гена CFTR у мужчин с бесплодием / Е. В. Соловьева, Д. А. Татару, О. Г. Преда [и др.] // *Медицинская генетика*. 2018. Т. 17, № 5. С. 28–38. EDN: <https://elibrary.ru/xpbttt>.
 6. A Systematic Review and Evidence Assessment of Monogenic Gene-Disease Relationships in Human Female Infertility and Differences in Sex Development / A. Van Der Kelen, Ö. Okutman, E. Javey [et al.] // *Human Reproduction Update*. 2023. Vol. 29, Iss. 2. P. 218–232. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac044>.
 7. Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю., Рославцева Е. А. Обзор национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» для диетологов и гастроэнтерологов // *Вопросы детской диетологии*. 2018. Т. 16. С. 58–74. EDN: <https://elibrary.ru/ywrgfoj>.
 8. Кистозный фиброз (муковисцидоз) : клинические рекомендации / Союз педиатров России ; Ассоц. мед. генетиков ; Рос. респиратор. о-во [и др.]. М., 2021. 225 с. URL: <https://clck.ru/36dqRF> (дата обращения: 06.10.2023).
 9. Мужское бесплодие : клинические рекомендации / Рос. о-во урологов. М., 2021. 41 с. URL: <https://clck.ru/36dqYn> (дата обращения: 06.10.2023).
 10. The Clinical and Functional Translation of CFTR. URL: <https://clck.ru/36dqkZ> (date of access: 09.10.2023).
 11. CFTR CF transmembrane conductance regulator // *Genome Aggregation Database*. URL: <https://clck.ru/36dqnm> (date of access: 09.10.2023).
 12. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ / В. Д. Шерман, Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, Е. И. Кондратьева // *Медицинская генетика*. 2013. № 11. С. 24–28. EDN: <https://elibrary.ru/tjdiel>.

13. Gregg A. R. Expanded Carrier Screening // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2018. Vol. 45, Iss. 1. P. 103–112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.10.005>.
14. Singer A., Sagi-Dain L. Impact of a National Genetic Carrier-Screening Program for Reproductive Purposes // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020. Vol. 99, Iss. 6. P. 802–808. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13858>.
15. ACMG Position Statement on Prenatal / Preconception Expanded Carrier Screening / W. W. Grody, B. H. Thompson, A. R. Gregg [et al.] // *Genetics in Medicine*. 2013. Vol. 15, Iss. 6. P. 482–483. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.47>.
16. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России / А. А. Баранов, Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская [и др.] // *Педиатрическая фармакология*. 2014. Т. 11, № 6. С. 16–23. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i6.1211>.

Информация об авторах

Екатерина Александровна Копылова — ординатор кафедры медицинской биологии и генетики, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); врач-стажер, Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, Россия). E-mail: katya080598@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5061-596X>.

Светлана Степановна Дерябина — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной диагностики, Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, Россия); научный сотрудник, Институт медицинских клеточных технологий (Екатеринбург, Россия). E-mail: deryabina.sst@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5614-5944>.

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); врач-генетик, Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, Россия). E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Ольга Викторовна Лагутина — биолог лаборатории молекулярной диагностики, Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, Россия); научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований, Институт медицинских клеточных технологий (Екатеринбург, Россия). E-mail: ovlagutina@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3888-4294>.

Владислав Викторович Ковалев — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, трансфузиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: vkovalev55@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>.

Information about the authors

Ekaterina A. Kopylova — Resident of the Department of Medical Biology and Genetics, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Trainee Doctor, Medical Center “Health Care of Mother and Child” (Ekaterinburg, Russia). E-mail: katya080598@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5061-596X>.

Svetlana S. Deryabina — Candidate of Sciences (Biology), Head of the Molecular Diagnostic Laboratory, Medical Center “Health Care of Mother and Child” (Ekaterinburg, Russia); Researcher, Institute of Medical Cell Technologies (Ekaterinburg, Russia). E-mail: deryabina.sst@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5614-5944>.

Elena V. Kudryavtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Geneticist, Medical Center “Health Care of Mother and Child” (Ekaterinburg, Russia). E-mail: elenavlادpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Olga V. Lagutina — Biologist of the Molecular Diagnostic Laboratory, Medical Center “Health Care of Mother and Child” (Ekaterinburg, Russia); Researcher of the Laboratory of Molecular Genetic Research, Institute of Medical Cell Technologies (Ekaterinburg, Russia). E-mail: ovlagutina@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3888-4294>.

Vladislav V. Kovalev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: vkovalev55@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>.

Научная статья

УДК 616.013.11+575.113

EDN: <https://elibrary.ru/WZHIDW>

К вопросу об истории развития клеточных технологий на кафедре патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета

Владимир Викторович Базарный✉, Дмитрий Юрьевич Гребнев,
Ирина Юрьевна Маклакова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ vlad-bazarny@yandex.ru

Аннотация. А. П. Ястребов (1934–2019), заведующий кафедрой патологической физиологии (1974–2017) и ректор Свердловского государственного медицинского института (с 1995 г. — Уральской государственной медицинской академии; 1984–2005), за свою педагогическую деятельность подготовил десятки кандидатов и докторов наук. Диссертационные исследования на кафедре охватывали широкий круг вопросов современной общей патологии и патофизиологии. В некоторых из них в 70–80-е годы прошлого века были сделаны попытки патогенетического обоснования дальнейшей разработки методов регенеративной терапии с использованием клеточных технологий. В этой статье представлен краткий обзор диссертационных исследований на кафедре патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета, посвященных методикам трансплантации иммунокомпетентных и стволовых клеток для целей экспериментальной клеточной терапии.

Ключевые слова: клеточные технологии, лимфоциты, стволовые клетки, патологическая физиология

Для цитирования: Базарный В. В., Гребнев Д. И., Маклакова И. Ю. К вопросу об истории развития клеточных технологий на кафедре патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета // Вестник УГМУ. 2023. № 4. С. 40–47. EDN: <https://elibrary.ru/WZHIDW>.

Original article

On the History of the Development of Cellular Technologies at the Department of Pathological Physiology of the Ural State Medical University

Vladimir V. Bazarnyi✉, Dmitry Yu. Grebnev, Irina Yu. Maklakova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ vlad-bazarny@yandex.ru

Abstract. A. P. Yastrebov (1934–2019) — Head of the Department of Pathological Physiology and Rector of the Sverdlovsk State Medical Institute (since 1995 — Ural State Medical Academy; 1984–2005). During his teaching career, he trained dozens of doctors and candidates of sciences. Dissertation research at the department covered a wide range of issues of modern general pathology and pathological physiology. In some of them, in the 70s and 80s of the last century, attempts were made to pathogenetically found the further development of cellular technologies of regenerative therapy. This article provides a brief overview of dissertation research at the Department of Pathological Physiology of the Ural State Medical University on the methods of transplantation of immunocompetent and stem cells for the purposes of experimental cell therapy.

Keywords: cell technologies, lymphocytes, stem cells, pathological physiology

For citation: Bazarnyi VV, Grebnev DI, Maklakova IYu. On the history of the development of cellular technologies at the Department of Pathological Physiology of the Ural State Medical University. *Bulletin of USMU*. 2023;(4):40–47. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/WZHIDW>.

А. П. Ястребов (1934–2019) — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патологической физиологии (1974–2017) и ректор Свердловского государственного медицинского института (с 1995 г. — Уральской государственной медицинской академии; 1984–2005) — за всю свою педагогическую деятельность подготовил десятки кандидатов и докторов наук. Диссертационные исследования на кафедре охватывали широкий круг вопросов современной общей патологии и патологической физиологии. В некоторых из них была использована модель трансплантации лимфоцитов от донора с «возмущенным» репаративным потенциалом тканей сингенному реципиенту. В этих работах были расшифрованы лимфоцитарные механизмы регуляции регенераторных процессов в тканях. Эти, возможно, несколько устаревшие исследования сегодня можно рассматривать как попытку патогенетического обоснования для дальней-

шей разработки методов регенеративной терапии с использованием клеточных технологий.

Цель статьи — представить краткий научно-исторический обзор диссертационных исследований на кафедре патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета за последние 45 лет, посвященных методикам трансплантации иммунокомпетентных и стволовых клеток для целей экспериментальной клеточной терапии.

Еще в 60–70-е гг. XX в. рядом авторов была описана морфогенетическая функция иммунокомпетентных клеток. Она заключается в способности лимфоидных клеток транспортировать регенераторную информацию в условиях адоптивного переноса [1]. Такой методический подход тогда рассматривался как инструмент для изучения патогенеза нарушенной регенерации.

Одной из первых работ в этом направлении на кафедре стала кандидатская диссертация М. В. Попугайло «Изучение роли лимфоидных клеток в регуляции гемопоэза при экстремальных воздействиях на организм» (1979). В ней он показал феномен стимуляции эритропоэза у интактных реципиентов тимоцитами от сингенных доноров, подвергнутых гипоксической гипоксии. Исследования проводились на лабораторных крысах линии Wistar, помещенных с помощью барокамеры на «высоту» 6000 м [2].

В дальнейшем механизмы такого переноса эритропоэтического стимула были рассмотрены в кандидатской диссертации В. В. Базарного. На модели железодефицитной анемии (ЖДА) было показано, что трансплантация тимоцитов от интактных крыс не вызвала изменений кроветворения у железодефицитных реципиентов. Под влиянием «гипоксических» тимоцитов (от крыс, подвергнутых 6-часовой гипоксической гипоксии) отчетливо были видны признаки стимуляции эритропоэза. Это проявлялось увеличением числа эритроидных клеток в костном мозге, что сопровождалось усилением в них синтетических процессов, которые оценивали по включению в ДНК миелокариоцитов меченого тимидина. Одновременно увеличилась концентрация гемоглобина и содержание ретикулоцитов в периферической крови. Внесение в «трансплантат» суспензии спленоцитов (смесь Т- и В-лимфоцитов) существенно не изменило эритропоэтический эффект, а степень ответа у реципиентов была даже несколько ниже. Это указывает, скорее всего, на то, что преимущественную роль в стимуляции эритропоэза играют молодые Т-лимфоциты. Интересным в этих экспериментах оказалось то, что тимические клетки от «железодефицитных» доноров не вызвали у реципиентов заметной активации эритроидного кроветворения.

В дальнейшем установили, что стимуляция «железодефицитных» тимоцитов *in vitro* неспецифическим митогеном приводила к частичному восстановлению гемопоэзстимулирующей активности. Возможно, это связано с тем обстоятельством, что под влиянием представленного митогена усиливалась продукция цитокинов клетками, в т. ч. обладающих бурстпромо-

торной (стимулирующей эритроидные клетки-предшественники) активностью [3].

Позднее эти выводы были подтверждены в совместном исследовании с З. Иванович (*англ. Z. Ivanovic*), выполненном в Белградском университете (Республика Сербия), на крысах линии Belgrade, гомозиготные особи которой характеризуются тяжелой врожденной ЖДА [4].

Стимуляцию эритропоэза донорскими тимоцитами у реципиентов связали с миграцией трансплантируемых лимфоцитов в костный мозг, где происходит их межклеточная кооперация с кроветворными клетками с участием цитокинов. Позже в кандидатской диссертации С. В. Сазонова «Состояние регенераторных процессов в почке при воздействии холода на организм» было показано значение морфогенетической способности лимфоцитов на модели трансплантации клеток селезенки от нефрэктомированного донора. Под влиянием донорских лимфоцитов наблюдалась более ранняя и продолжительная стимуляция пролиферативных процессов в почечном эпителии [5].

Лимфоидные клетки способны стимулировать регенерацию костного мозга, почки, а также печени. В частности, нами было установлено, что трансплантация тимических клеток доноров после частичной резекции печени интактным реципиентам вызывала увеличение числа двуядерных гепатоцитов и содержания ДНК в них, т. е. активировался процесс внутриклеточной регенерации. ЖДА у доноров приводила к снижению этой способности Т-лимфоцитов [3; 6].

В начале XXI в. стало возможным изучать влияние мезенхимальных и гемопоэтических клеток на репаративные процессы. Совместно с Институтом медицинских клеточных технологий сотрудниками кафедры были разработаны и модифицированы способы выделения, культивирования и использования этих клеток.

Одной из первых по этой тематике была защищена кандидатская диссертация И. Ю. Маклаковой «Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, выделенных из плаценты, на регенерацию быстрообновляющихся тканей зрелых и старых лабораторных животных при воздействии экстремальных факторов» (2010). Автором показано, что в условиях возрастной инволюции отмечены более низкие показатели пролиферативной активности быстрообновляющихся тканей. Трансплантация суспензии мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток (ММСК) зрелым лабораторным животным в физиологических условиях оказывала стимулирующее действие на эритропоэз, а у старых животных происходило снижение количества цитогенетически измененных клеток. Внутривенное введение суспензии ММСК лабораторным животным в условиях ионизирующего излучения и острой кровопотери приводило к активации гемопоэза и снижало индуцированный мутагенез. Трансплантированные ММСК также вызывали увеличение содержания криптального эпителия тощей кишки и повы-

шение его пролиферативной активности, а у старых животных еще и ингибицию апоптоза [7].

В 2015 г. была защищена докторская диссертация Д. Ю. Гребнева «Влияние стволовых клеток на процессы регенерации быстрообновляющихся тканей при старении и после воздействия экстремальных факторов». В ней впервые было показано, что сочетанная трансплантация ММСК и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) также сопровождалась активацией регенерации тканей. При этом в условиях действия экстремальных факторов ответ на введение стволовых клеток более выраженный, чем в физиологических условиях. Использование аллогенной сочетанной трансплантации плацентарных ММСК и ГСК в физиологических условиях приводило к снижению содержания цитологических аномалий в миелоидной ткани у старых лабораторных животных и вызывало у них активацию эритропоэза. Аналогичные по направленности процессы были установлены и при воздействии экстремальных воздействий на организм. Восстановление морфометрических и цитологических показателей селезенки после сочетанной трансплантации ММСК и ГСК зависело как от возраста, так и от характера повреждения [8].

Эти исследования были продолжены уже под руководством Д. Ю. Гребнева в кандидатской диссертации В. Ч. Вахрушевой «Патофизиологическое обоснование использования плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при повреждении печени в зрелом и старом организме» (2020). В ней показано, что при трансплантации плацентарных ММСК зрелым и старым лабораторным животным в физиологических условиях не происходит изменений биохимических показателей периферической крови и морфометрических показателей печени. Однако трансплантация ММСК при резекции печени и токсическом гепатите у зрелых лабораторных животных стимулирует клеточные и внутриклеточные механизмы регенерации печени, в то время как у старых животных регенерация печени реализуется преимущественно за счет внутриклеточных механизмов.

Определенный промежуточный итог исследований был подведен в докторской диссертации И. Ю. Маклаковой «Патогенетические механизмы коррекции стволовыми клетками морфофункционального состояния печени при ее повреждении и старении» (2021). В ней обобщены результаты экспериментальных исследований и сделано заключение о том, что для коррекции морфофункционального состояния печени после ее повреждения выбор трансплантируемых стволовых клеток, используемых для трансплантации, определяется видом повреждения печени. После частичной гепатэктомии целесообразно использовать сочетанную трансплантацию мультипотентных мезенхимальных стромальных и перисинусоидальных клеток печени. При токсическом повреждении печени более значимый эффект на восстановление структуры печени оказывает котрансплантация ММСК и ГСК.

Одним из ключевых механизмов действия мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток является активация системы репарации ДНК, обеспечивающая снижение запрограммированной клеточной гибели, уменьшение уровня патологических митозов [10]. В дальнейшем на основании проведенных исследований была показана возможность использования стволовых клеток в терапии экспериментального гепатита [11].

Однако на этом исследования в области клеточных технологий не прекратились, они активно продолжаются и скоро новые данные будут представлены молодыми учеными. Эта работа по-прежнему ведется учениками А. П. Ястребова совместно с Институтом медицинских клеточных технологий (заместитель главного врача по научной работе — профессор С. В. Сазонов, заместитель главного врача по лечебной работе — В. Н. Мещанинов) [13]. Под руководством другого известного ученика А. П. Ястребова — профессора О. Г. Макеева — выполнен целый цикл исследований по обоснованию использования клеточных продуктов в клинической практике [14].

Список источников

1. Бабаева А. Г. Регенерация и система иммуногенеза. М. : Медицина, 1985. 256 с.
2. Попугайло М. В. Изучение роли лимфоидных клеток в регуляции гемопоэза при экстремальных воздействиях на организм : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1979. 26 с.
3. Базарный В. В. Значение лимфоидной регуляции гемопоэза в патогенезе железодефицитной анемии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1989. 20 с.
4. Базарный В. В. К вопросу о лимфоцитарной регуляции кроветворения // Очерки экспериментальной патофизиологии. Екатеринбург, 1999. С. 116–121.
5. Сазонов С. В. Состояние регенераторных процессов в почке при воздействии холода на организм : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1990. 24 с.
6. К вопросу о клеточной регуляции регенерации печени / В. В. Базарный, И. Ю. Маклакова, Д. Ю. Гребнев [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2019. Т. 16, № 3. С. 357–364. EDN: <https://elibrary.ru/ggnsnl>.
7. Маклакова И. Ю. Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, выделенных из плаценты, на регенерацию быстрообновляющихся тканей зрелых и старых лабораторных животных при воздействии экстремальных факторов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2010. 24 с.

8. Гребнев Д. Ю. Влияние стволовых клеток на процессы регенерации быстрообновляющихся тканей при старении и после воздействия экстремальных факторов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург, 2015. 26 с.
9. Вахрушева В. Ч. Патогенетическое обоснование использования мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при патологии печени в зрелом и старом организме : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2020. 24 с.
10. Маклакова И. Ю. Патогенетические механизмы коррекции стволовыми клетками морфофункционального состояния печени при ее повреждении и старении : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург, 2015. 26 с.
11. Маклакова И. Ю., Гребнев Д. Ю., Базарный В. В Активация репаративной регенерации печени с помощью стволовых клеток // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022. Т. 66, № 3. С. 101–112. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.03.101-112>.
12. Влияние сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и звездчатых клеток печени на морфофункциональное состояние печени после введения СС1₄/ И. Ю. Маклакова, С. В. Цвиренко, В. В. Базарный, Д. Ю. Гребнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021. Т. 65, № 3. С. 48–55. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.03.48-55>.
13. Способ выделения звездчатых клеток печени : пат. 2802673 РФ. № 2022128830 ; заявл. 07.11.2022.
14. Композиция на основе клеточных продуктов для лечения пародонтита (доклиническое исследование) / Е. Н. Светлакова, Ю. В. Мандра, И. В. Свежухин [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2018. Т. 15, № 4. С. 607–611. DOI: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-4-607-611>.

Информация об авторах

Владимир Викторович Базарный — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела общей патологии центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>.

Дмитрий Юрьевич Гребнев — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: dr-grebnev77@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5698-8404>.

Ирина Юрьевна Маклакова — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: makliu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-7947>.

Information about the authors

Vladimir V. Bazarnyi — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russia, Chief Researcher of the Department of General Pathology of the Central Scientific Research Laboratory, Professor of the Department of Pathological Physiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>.

Dmitry Yu. Grebnev — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: dr-grebnev77@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5698-8404>.

Irina Yu. Maklakova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: makliu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-7947>.

Обзор литературы

УДК 616-079.3

EDN: <https://elibrary.ru/GPENQW>

Генетический скрининг на носительство рецессивных заболеваний: значение и ценность в преконцепционной подготовке

София Романовна Плетенская¹, Илья Вячеславович Канивец²,
Тамара Александровна Гапич³✉

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

² Медико-генетический центр «Геномед», Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Россия

✉ gapichta@mail.ru

Аннотация. В рамках преконцепционной подготовки в арсенале врача используется ряд генетических исследований: кариотип и тестирование на носительство наследственных моногенных заболеваний. В настоящее время доказано, что каждый человек является носителем моногенных заболеваний. Благодаря таким исследованиям семьи получают возможности определить риск рождения ребенка с наследственным заболеванием на этапе планирования беременности и избежать вероятную передачу наследственного заболевания будущим детям. Варианты обследования, модель и объем могут различаться. Преимущества и недостатки различных моделей скрининга представлены в настоящей статье. Ценность и значимость скрининга на носительство наследственных моногенных заболеваний высока.

Ключевые слова: скрининг, моногенные заболевания, рецессивные заболевания, преконцепционная подготовка, модели скрининга

Для цитирования: Плетенская С. Р., Канивец И. В., Гапич Т. А. Генетический скрининг на носительство рецессивных заболеваний: значение и ценность в преконцепционной подготовке // Вестник УГМУ. 2023. № 4. С. 48–57. EDN: <https://elibrary.ru/GPENQW>.

Genetic Screening for Carriage of Recessive Diseases: The Meaning and Value of Preconception Preparation

Sofia R. Pletenskaya¹, Ilya V. Kanivets², Tamara A. Gapich³✉

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

² Medical Genetic Center “Genomed”, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous
Professional Education, Moscow, Russia

³ Clinical and Diagnostic Center “Maternal and Child Health”,
Ekaterinburg, Russia

✉ gapichta@mail.ru

Abstract. As part of preconception preparation, a doctor uses a number of genetic studies: karyotype and carrier testing for hereditary monogenic diseases. Every person is a carrier of monogenic diseases. With these studies families have the opportunity to determine the risk of having a child with a hereditary disease at the stage of pregnancy planning and the opportunity to avoid the likely transmission of the hereditary disease to future children. Survey options: model and scope may vary. The advantages and disadvantages of various screening models are presented in this article. The value and significance of screening for carriage of hereditary monogenic diseases is high.

Keywords: screening, monogenic diseases, recessive diseases, preconception preparation, screening models

For citation: Pletenskaya SR, Kanivets IV, Gapich TA. Genetic screening for carriage of recessive diseases: The meaning and value of preconception preparation. *Bulletin of USMU*. 2023;(4):48–57. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/GPENQW>.

Актуальность. Согласно оценкам за 2020 г., 3,5–5,9% населения подвержено редким наследственным заболеваниям, значительную часть из которых составляют аутосомно-рецессивные заболевания [1]. Большинство аутосомно-рецессивных заболеваний оказывает влияние не только на здоровье и качество жизни больного человека, но и на здоровье и качество жизни их семей.

Прекоцепционное тестирование на носительство наследственных заболеваний — это генетическое обследование супружеских пар, проводимое до наступления беременности, направленное на определение тех пар, в которых повышен риск рождения ребенка с наследственным заболеванием. Такое тестирование включает в себя проведение анализа кариотипов супру-

гов, скрининг на наследственные заболевания (исследование кодирующих участков клинически значимых генов методом высокопроизводительного секвенирования), а также использование таргетных исследований на распространенные заболевания [2].

Прекоцепционное тестирование на носительство наследственных заболеваний позволяет выявить супружеские пары, в которых повышен риск рождения ребенка с наследственным заболеванием. По статистике, носительство сбалансированных хромосомных аномалий встречается у 1 из 500 человек, а примерно в 1 из 100 супружеских пар оба родителя являются носителями патогенных мутаций в одном и том же гене, связанном с аутосомно-рецессивным заболеванием [3]. В этом случае значительно повышается риск рождения ребенка с наследственным заболеванием или невынашивания беременности. Информация о носительстве наследственных заболеваний может помочь в принятии обоснованных решений относительно репродуктивных возможностей и планирования семьи. С помощью прекоцепционного тестирования на носительство наследственных заболеваний возможно избежать потенциальной передачи наследственного заболевания будущим детям.

Важно понимать, что проведение прекоцепционного тестирования на носительство наследственных заболеваний не исключает рождения ребенка с наследственным заболеванием. Ввиду особенностей причин генетических заболеваний, а также разнообразия исследований, используемых для прекоцепционного тестирования на носительство наследственных заболеваний, имеющих разную эффективность при выявлении супружеских пар, имеющих высокий риск рождения больного ребенка, перед проведением обследования рекомендована консультация врача-генетика.

Цель работы — уточнение понятия «скрининг на наследственные моногенные заболевания» и обсуждение преимуществ и недостатков различных моделей скрининга.

Материалы и методы. Проведен обзор научной литературы. В обзор включены источники, в которых рассматриваются вопросы тестирования на наследственные заболевания при планировании беременности

Результаты и обсуждение. Скрининг на наследственные моногенные заболевания — это генетическое исследование, которое выполняется для поиска у будущих родителей генетических вариантов, связанных с высоким риском рождения ребенка с моногенным заболеванием [4].

Моногенные заболевания — это заболевания, развивающиеся вследствие наличия в одном гене одно- или мультинуклеотидных вариантов, имеющих значимые признаки патогенности [5]. Моногенные заболевания могут иметь аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и сцепленные с половыми хромосомами типы наследования. Высокая частота носительства гетерозиготных вариантов в генах, связанных с аутосомно-рецессивными заболеваниями, характерна для ряда моногенных заболеваний: несиндромальной

тугоухости с частотой носительства — $1/27$ [6], спинальной мышечной атрофии — $1/40$ [7], муковисцидоза — $1/40$ [8], фенилкетонурии — $1/50$ [9]. Это является причиной высокой распространенности этих заболеваний в популяции, которая является следствием браков двух носителей клинически значимых вариантов в генах аутосомно-рецессивных заболеваний. Аутосомно-доминантные заболевания могут быть следствием как спонтанных (*de novo*), так и наследуемых генетических вариантов, когда в семье существует высокий риск передачи патологии от больного родителя детям. Важно отметить, что ряд аутосомно-доминантных заболеваний имеет позднее начало. Ярким примером аутосомно-доминантного заболевания с поздней манифестацией является хорея Гентингтона. Для нее характерно поражение нервной системы, которое обычно проявляется в возрасте 30–50 лет. Среди коренных жителей Европы распространенность заболевания составляет около 3–7 случаев на 100 тысяч человек [10]. Еще одно наследственное заболевание — миотоническая дистрофия — описано как частая наследственная мышечная болезнь взрослых, манифестирующая в большинстве случаев в возрасте 20–30 лет. Ее средняя частота составляет 3 случая на 100 тысяч человек [11].

Скрининг супружеских пар на наследственные моногенные заболевания позволяет определять генетические варианты в генах, связанных как с аутосомно-рецессивными, так и с аутосомно-доминантными и сцепленными с половыми хромосомами заболеваниями.

Кому показан скрининг на наследственные моногенные заболевания?

Исходя из наших знаний о распространенности генетической патологии и частотах носительства отдельных моногенных заболеваний, скрининг их носительства должен быть рекомендован всем супружеским парам, планирующим беременность. Также о возможностях скрининга должны быть проинформированы и те пары, которые уже ожидают ребенка, поскольку результаты обследования могут помочь в определении прогноза для жизни и здоровья будущего ребенка и стать основанием для принятия решения о прерывании беременности при негативном прогнозе.

Особое внимание при обсуждении проведения скрининга важно обратить на пары, у которых есть родственники с наследственным заболеванием или которые принадлежат к популяции с более высоким риском по определенным наследственным заболеваниям, или пары, в которых супруги являются кровными родственниками. Например, евреи-ашкеназы имеют более высокий риск рождения ребенка с болезнью Тея — Сакса [12]. Периодическая болезнь чаще всего наблюдается у народов Средиземноморья, таких как евреи, арабы, турки и армяне [13]. Серповидно-клеточная анемия имеет большую распространенность у народов Африки, Центральной Индии и Аравийского полуострова [14].

Важное значение результаты скрининга на моногенные заболевания имеют для пар, планирующих экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), в т. ч.

с использованием донорских половых клеток. Скрининг на наследственные заболевания может быть рекомендован донорам.

Существует две основные модели скрининга носителей: популяционный и таргетный.

Вопрос о том, какая модель скрининга лучше, является обсуждаемым и зависит от различных факторов, включая личные предпочтения пациентов, наличиеотягощенного семейного анамнеза, и непосредственно самого перечня генетических нарушений, на которые есть возможность провести скрининг.

Популяционный скрининг на носительство включает в себя проведение скрининга на носительство всем отдельным лицам или парам в популяции, независимо от их личной или семейной истории. Этот подход направлен на повышение эффективности выявления носителей широкого спектра генетических заболеваний.

Таргетный скрининг на носительство включает в себя проведение скрининга отдельным лицам или парам, которые имеют повышенный риск носительства генетического заболевания, основанный на таких факторах, как отягощенный наследственный анамнез, этническая принадлежность или географическое происхождение. Этот подход призван повысить выявляемость носителей специфических генетических нарушений, которые чаще встречаются в определенных популяциях.

Обе модели скрининга носителей имеют свои преимущества и ограничения (таблица), и наиболее подходящая модель будет зависеть от конкретных обстоятельств. Например, популяционный скрининг носителей может быть более эффективным для выявления носителей редких генетических заболеваний, в то время как целевой скрининг носителей может быть более эффективным для выявления носителей распространенных генетических заболеваний в группах высокого риска [15].

Таблица

Преимущества и недостатки различных моделей прекоцепционного скрининга

Тип скрининга	Преимущества	Недостатки
Таргетный (проводится в группах пациентов, в которых имеется высокий риск рождения детей с определенными наследственными заболеваниями)	<ul style="list-style-type: none"> • Экономически более выгоден (поскольку скринингу подвергается меньшее количество людей). • Высокий уровень выявляемости в группах повышенного риска 	<ul style="list-style-type: none"> • Не дает достаточной информации о риске рождения больного ребенка при отсутствии частых мутаций. • Не дает достаточной информации о носительстве наследственных заболеваний в популяции. • Способствует этнической стигматизации

Продолжение табл.

Тип скрининга	Преимущества	Недостатки
Популяционный (скрининг предлагается всем, независимо от существования рисков)	<ul style="list-style-type: none"> • Высокий уровень выявляемости носительства наследственных заболеваний в популяции. • Избегает этнической стигматизации 	<ul style="list-style-type: none"> • Требуется больших экономических затрат. • Требуется квалификации медицинских работников. • Требуется больших организационных затрат

Также важно обсуждение преимуществ и ограничений различных моделей скрининга на носительство на консультации с врачом-генетиком, чтобы определить наилучший подход для определенного человека или пары.

Экономическая эффективность преконцепционного скрининга зависит от различных факторов, включая спектр генетических нарушений (заболеваний), скрининг которых проводится, группы населения, подлежащие скринингу, и особенности используемых скрининговых тест-систем.

С целью обосновать экономическую эффективность скрининга на носительство проведены исследования, на основе которых определены критерии включения наследственного заболевания в преконцепционный скрининг. Согласно критериям Европейского общества генетики человека (*англ.* European Society of Human Genetics, ESHG) и Американского колледжа медицинской генетики и геномики (*англ.* American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG), наследственное заболевание, включенное в преконцепционный скрининг, должно иметь частоту носительства в популяции 1: 100 или более, четко определенный фенотип, оказывать негативное влияние на качество жизни, вызывать когнитивные или физические нарушения, требующие хирургического или медицинского вмешательства или проявляющиеся в раннем возрасте [4; 5].

Предсказуемо, что чем больше заболеваний включено в скрининг, тем больше носителей и пар носителей будет идентифицировано. Каждый человек является носителем по крайней мере одного аутосомно-рецессивного заболевания.

В целом преконцепционный скрининг может быть более эффективным с точки зрения затрат, чем неонатальный скрининг, в случае наследственных заболеваний, которые являются распространенными в популяции и имеющими тяжелое течение. Это связано с тем, что выявление носительства при проведении преконцепционного скрининга может быть основанием для использования привлечения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включая преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) в рамках ЭКО, а также проведения пренатальной диагностики или же рассмотрения альтернативных методов построения семьи.

С одной стороны, неонатальный скрининг часто более эффективен с точки зрения затрат для выявления некоторых менее распространенных или ме-

нее тяжелых распространенных наследственных заболеваний. Это связано с тем, что неонатальный скрининг может быть проведен всем новорожденным, независимо от их семейного анамнеза, и может обеспечить быстрое и эффективное установление диагноза [6].

С другой стороны, неонатальный скрининг, несмотря на свою неоспоримую пользу в отношении быстрого и эффективного установления диагноза, не уменьшает число больных с наследственными заболеваниями, а следовательно, не может значительно снизить бремя наследственной патологии и экономические затраты, связанные с ним.

В каких странах проводится скрининг на наличие носительства наследственных заболеваний для всех пар?

Доступность скрининга на носительство для всех пар варьируется в зависимости от страны. Во многих странах скрининг на носительство наследственных заболеваний может быть проведен в качестве платной услуги по желанию пациента.

В некоторых странах скрининг на носительство предлагается как часть рутинного дородового обследования или как популяционная программа скрининга на носительство. В этих случаях все пары могут иметь право на скрининг на носительство наследственных заболеваний, независимо от их личного или семейного анамнеза.

В США, в практическом пособии ACMG на 2021 г., представлены рекомендации по скринингу на носительство 112 заболеваний, вне зависимости от этнической принадлежности [16].

В Великобритании, где национальная система здравоохранения, финансируемая государством, обслуживает многоэтническое и многокультурное население, повсеместно проводится скрининг на бета-талассемию и серповидно-клеточную анемию в рамках обычной дородовой помощи (Public Health England 2017–2018). Скрининг на другие наследственные заболевания, такие как муковисцидоз и болезнь Тея — Сакса, предлагается только определенным группам высокого риска на основе происхождения и семейного анамнеза (UK Genetic Testing Network).

В Израиле действует национальная программа генетического скрининга на носительство, обеспечивающая бесплатное генетическое тестирование на муковисцидоз, синдром ломкой X-хромосомы, спинальную мышечную атрофию и ряд других наследственных заболеваний [17].

В некоторых странах, например, Объединенных Арабских Эмиратах, Бахрейне, Катаре и Иране, проведение скрининга на носительство является обязательным при вступлении в брак [18].

Как проводится скрининг на носительство наследственных заболеваний?

Скрининг носителей проводится путем тестирования на наличие определенных генетических мутаций, которые вызывают наследственные нарушения. Тест обычно проводится с использованием образца крови, для полу-

чения результатов может потребоваться несколько недель. Если выяснится, что человек является носителем наследственного заболевания, рекомендуется обсудить результаты скрининга с врачом-генетиком.

В настоящее время скрининг на наследственные заболевания преимущественно выполняются методами секвенирования нового поколения (*англ.* Next Generation Sequencing, NGS). Методы NGS имеют большую производительность, позволяют выполнять одновременное считывание миллиардов коротких фрагментов нуклеиновых кислот.

Скрининг на носительство наследственных заболеваний может быть предложен в разном объеме в зависимости от используемой панели: от скрининга только на частые мутации частых наследственных заболеваний до полноэкзомного или полногеномного секвенирования. Однако расширенные варианты скрининга имеют большую эффективность в выявлении носителей по сравнению с целевыми панелями [19].

Заключение. Скрининг на носительство является ценным инструментом, который может помочь отдельным лицам и супружеским парам принимать обоснованные решения относительно своих репродуктивных возможностей. Выявление клинически значимого носительства наследственных заболеваний до рождения ребенка позволяет супружеским парам принимать обоснованные репродуктивные решения, такие как использование вспомогательных репродуктивных технологий или прерывание беременности. Это позволит сократить показатели младенческой и детской смертности и снизить нагрузку на здравоохранение.

Список источников

1. Estimating Cumulative Point Prevalence of Rare Diseases: Analysis of the Orphanet Database / S. Nguengang Wakap, D. M. Lambert, A. Olry [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. 2020. Vol. 28. P. 165–173. URL: <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>.
2. Кудрявцева Е. В. Философские, медицинские и юридические аспекты репродуктивной генетики // *Уральский медицинский журнал*. 2018. № 13 (168). С. 54–57. EDN: <https://elibrary.ru/kpcsoz>.
3. Ropers H. H. On the Future of Genetic Risk Assessment // *Journal of Community Genetics*. 2012. Vol. 3, Iss. 3. P. 229–236. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12687-012-0092-2>.
4. Carrier Screening // *American College of Obstetricians and Gynecologists*. Washington: ACOG, 2018. URL: <https://clck.ru/37H3E7> (date of access: 01.10.2019).
5. Condò I. Rare Monogenic Diseases: Molecular Pathophysiology and Novel Therapies // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, Iss. 12, Art. No. 6525. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23126525>.

6. Частота носительства в российской популяции мутаций в генах *GJB2* и *GALT*, ассоциированных с развитием нейросенсорной тугоухости и галактоземии / Д. Д. Абрамов, М. В. Белоусова, В. В. Кадочникова [и др.] // Вестник РГМУ. 2016. № 6. EDN: <https://elibrary.ru/xh1jbn>.
7. Pearn J. Classification of Spinal Muscular Atrophies // *The Lancet*. 1980. Vol. 1, Iss. 8174. P. 919–922. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)90847-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)90847-8).
8. Высокая частота носительства в российской популяции мутаций гена *CFTR*, ассоциированных с муковисцидозом, и мутаций гена *PAH*, ассоциированных с фенилкетонурией / Д. Д. Абрамов, В. В. Кадочникова, Е. Г. Якимова [и др.] // Вестник РГМУ. 2015. № 4. С. 32–35. EDN: <https://elibrary.ru/vhvgqn>.
9. Screening for Autosomal Recessive and X-linked Conditions During Pregnancy and Preconception: A Practice Resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) / A. R. Gregg, M. Aarabi, S. Klugman [et al.] // *Genetics in Medicine*. 2021. Vol. 23, Iss. 10. P. 1793–1806. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01203-z>.
10. Prevalence and Incidence of Huntington’s Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis/A. Medina, Y. Mahjoub, L. Shaver, T. Pringsheim // *Movement Disorders*. 2022. Vol. 37, Iss. 12. P. 2327–2335. DOI: <https://doi.org/10.1002/mds.29228>.
11. Global Prevalence of Myotonic Dystrophy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis/Q. Liao, Y. Zhang, J. He, K. Huang // *Neuroepidemiology*. 2022. Vol. 56, Iss. 3. P. 163–173. DOI: <https://doi.org/10.1159/000524734>.
12. Ramani P. K., Parayil Sankaran B. Tay-Sachs Disease // *StatPearls*. 2023. January 25.
13. Periodic Fever: A Review on Clinical, Management and Guideline for Iranian Patients — Part I / Z. Ahmadinejad, S. Mansori, V. Ziaee [et al.] // *Iranian Journal of Pediatrics*. 2014. Vol. 24, Iss. 1. P. 1–13.
14. Global Epidemiology of Sickle Haemoglobin in Neonates: A Contemporary Geostatistical Model-Based Map and Population Estimates / F. B. Piel, A. P. Patil, R. E. Howes [et al.] // *The Lancet*. 2013. Vol. 381, Iss. 9861. P. 142–151. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61229-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61229-X).
15. Rowe C. A., Wright C. F. Expanded universal carrier screening and its implementation within a publicly funded healthcare service // *Journal of Community Genetics*. 2020. Vol. 11. P. 21–38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12687-019-00443-6>.
16. Neonatal and Carrier Screening for Rare Diseases: How Innovation Challenges Screening Criteria Worldwide / M. C. Cornel, T. Rigter, M. E. Jansen [et al.] // *Journal of Community Genetics*. 2021. Vol. 12. P. 257–265. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12687-020-00488-y>.

17. Singer A., Sagi-Dain L. Impact of a national Genetic Carrier-Screening Program for Reproductive Purposes // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020. Vol. 99, Iss. 6. P. 802–808. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13858>.
18. Carrier Screening for Beta-Thalassaemia: A Review of International Practice / N. E. Cousens, C. L. Gaff, S. A. Metcalfe, M. B. Delatycki // *European Journal of Human Genetics*. 2010. Vol. 18, Iss. 10. P. 1077–1083. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.90>.
19. Carrier Screening by Next-Generation Sequencing: Health Benefits and Cost Effectiveness / M. Azimi, K. Schmaus, V. Greger [et al.] // *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2016. Vol. 4, Iss. 3. P. 292–302. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.204>.

Информация об авторах

София Романовна Плетенская — врач-ординатор кафедры медицинской генетики, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия). E-mail: s.pletenskaya@genomed.ru.

Илья Вячеславович Канивец — кандидат медицинских наук, руководитель отдела генетики, Медико-генетический центр «Геномед» (Москва, Россия); доцент кафедры медицинской генетики, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия). E-mail: dr.kanivets@genomed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>.

Тамара Александровна Гапич — врач-генетик, Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка (Екатеринбург, Россия). E-mail: gapichta@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9344-7635>.

Information about the authors

Sofia R. Pletenskaya — Resident Doctor of the Department of Medical Genetics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia). E-mail: s.pletenskaya@genomed.ru.

Ilya V. Kanivets — Candidate of Sciences (Medicine), Head of Genetics Department, Medical Genetic Center “Genomed” (Moscow, Russia); Associate Professor of the Department of Medical Genetics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia). E-mail: dr.kanivets@genomed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>.

Tamara A. Gapich — Geneticist, Clinical and Diagnostic Center “Maternal and Child Health” (Ekaterinburg, Russia). E-mail: gapichta@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9344-7635>.

Научная статья

УДК 614.1

EDN: <https://elibrary.ru/ALYTYF>

Динамика инфекционной заболеваемости детского населения в период распространения новой коронавирусной инфекции

Мария Андреевна Пуолокайнен^{1✉}, Евгений Эдуардович Малыгин²,
Игорь Анатольевич Черняев³, Юлия Александровна Воробьева⁴

¹⁻³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁴ Детская городская клиническая больница № 11, Екатеринбург, Россия

✉ mariasprut@mail.ru

Аннотация. Инфекционные заболевания вносят значительный вклад в первичную и общую заболеваемость детского населения. Частота инфекционной патологии среди детского населения растет с каждым годом. Инфекционные болезни оказывают значимое влияние на формировании соматической патологии. В структуре причин смерти детей в возрасте от 0 до 14 лет смертность от инфекционных заболеваний находится на четвертом месте. Инфекционные болезни помимо ущерба здоровью наносят и экономический ущерб. По данным Роспотребнадзора, только в 2022 г. экономический ущерб от заболеваемости инфекционными болезнями составил около 1 014,7 млрд Р. Снижение заболеваемости среди детей способствует уменьшению экономических потерь, обусловленных временной утратой трудоспособности родителями по уходу за больными детьми.

Ключевые слова: инфекционные болезни, детское население, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, детская поликлиника

Для цитирования: Динамика инфекционной заболеваемости детского населения в период распространения новой коронавирусной инфекции / М. А. Пуолокайнен, Е. Э. Малыгин, И. А. Черняев, Ю. А. Воробьева // Вестник УГМУ. 2023. № 4. С. 58–68. EDN: <https://elibrary.ru/ALYTYF>.

Dynamics of the Infectious Morbidity of the Child Population During the Spread of a New Coronavirus Infection

Maria A. Puolokainen^{1✉}, Evgeny E. Malygin²,
Igor A. Chernyaev³, Yulia A. Vorobyova⁴

^{1–3} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁴ Children's City Clinical Hospital No. 11, Ekaterinburg, Russia

✉ mariasprut@mail.ru

Abstract. Infectious diseases make a significant contribution to the primary and general morbidity of the child population. The frequency of infectious pathology is increasing every year. Infectious diseases have a significant impact on the formation of somatic pathology. In the structure of causes of death of children aged 0–14 years, mortality from infectious diseases is in fourth place. Infectious diseases cause economic damage in addition to damage to health. According to Rospotrebnadzor, in 2022 alone, the economic damage from the incidence of infectious diseases amounted to about 1014.7 billion ₽. The reduction of morbidity among children helps to reduce economic losses caused by temporary disability of parents to care for sick children.

Keywords: infectious diseases, children's population, new coronavirus infection, COVID-19, children's polyclinic

For citation: Puolokainen MA, Malygin EE, Chernyaev IA, Vorobyeva YuA. Dynamics of infectious morbidity of the child population during the spread of a new coronavirus infection. *Bulletin of the USMU*. 2023;(4):58–68. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ALYTYF>.

Введение. Заболеваемость детей является одной из важных проблем общественного здравоохранения [1]. Дети в возрасте до 14 лет находятся в периоде интенсивного физического и психологического развития, что делает их более уязвимыми перед различными болезнями и состояниями [2].

Частота инфекционной патологии среди детского населения растет с каждым годом [3]. Инфекционные болезни оказывают значимое влияние на формирование соматической патологии [4]. В структуре причин смерти детей в возрасте от 0 до 14 лет смертность от инфекционных заболеваний находится на четвертом месте [5]. Инфекционные болезни кроме ущерба здоровью наносят и экономический ущерб. По данным Роспотребнадзора, только в 2022 г. экономический ущерб от заболеваемости инфекционными болезнями составил около 1014,7 млрд ₽ [6]. Снижение заболеваемости среди де-

тей способствует снижению экономических потерь, обусловленных временной утратой трудоспособности родителями по уходу за больными детьми [7].

Следует отметить, что заболеваемость детей имеет и социальный аспект. Дети из малообеспеченных семей, с ограниченным доступом к медицинской помощи и профилактическим мерам, сталкиваются с большей вероятностью болезни и осложнений [8]. Это несправедливое неравенство в здравоохранении требует особого внимания и усилий для преодоления.

В некоторых исследованиях отмечают, что пандемия коронавирусной инфекции 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19) не оказала значительного влияния на структуру и сезонность инфекционных заболеваний у детей. Они продолжают подвергаться острым респираторным и кишечным инфекциям, как и до пандемии. Поэтапное снятие ограничений и выход из локдауна не привели к взрывному росту сезонных инфекций, а заболеваемость вернулась к уровню до пандемии [9]. Вместе с тем есть ряд работ, которые показывают значимость самоизоляции и социального дистанцирования в снижении уровня заболеваемости: в период строгих ограничительных мероприятий заболеваемость ветряной оспы с апреля по июнь составила 30,98 на 100 тыс. населения, что достоверно ниже в 7,4 раза среднего многолетнего уровня за 10 лет и стабильно ниже аналогичных показателей за предыдущие годы [10].

Цель исследования — изучить динамику показателя инфекционной заболеваемости и доли инфекционных заболеваний в структуре заболеваемости детского населения в период распространения новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Детской городской клинической больницы № 11 (ДГКБ № 11, Екатеринбург). Прикрепленное детское население за период 2019–2022 гг.: 2019–14 208 человек; 2020–10 339; 2021–13 766; 2022–10 874. Материалом для исследования послужили официальные статистические данные о заболеваемости детей: федеральное статистическое наблюдение по отчетной форме № 12 — сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации в период 2019–2022 гг. Необходимо отметить, что случаи заболевания COVID-19 в общую инфекционную заболеваемость не включались и учитывались отдельно. Объектом исследования послужило число случаев инфекционных заболеваний, зарегистрированных среди прикрепленного детского населения в период 2019–2022 гг.: 2019–7 367; 2020–3 204; 2021–5 812; 2022–6 306.

По каждому году в каждом возрастном интервале рассчитаны показатели заболеваемости инфекционными болезнями на 1 000 человек детского населения, структура заболевших, доля каждой группы заболеваний. Изучена динамика доли инфекционной заболеваемости в период 2019–2022 гг. в каждом возрастном интервале, а также рассчитаны показатели наглядности и коэффициенты Стьюдента. Различия считались достоверными

при $p < 0,05$. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение. Показатель инфекционной заболеваемости на 1 000 детского населения составил (рис. 1):

- в 2019 г. — 497,2 (95 % доверительный интервал (ДИ): 497,12; 497,28);
- 2020 г. — 298,6 (95 % ДИ: 298,52; 298,68);
- 2021 г. — 411,1 (95 % ДИ: 411,04; 411,16);
- 2022 г. — 556,65 (95 % ДИ: 556,55; 556,75).

В 2020 г. показатель наглядности для инфекционной заболеваемости составил к базисному 2019 г. 0,6 %; в 2021 г. — 0,8 %; 2022 г. — 1,1 %.

Темп роста общей инфекционной заболеваемости в 2020 г., по сравнению с базисным 2019 г., составил 60 %, что означает снижение инфекционной заболеваемости на 40 %. Однако в последующие годы наблюдается рост общей инфекционной заболеваемости в зоне обслуживания ДГКБ № 11 на 35,4 % (95 % ДИ: 35,08; 35,72) по сравнению с базисным 2019 г.: с 497,2 до 556,6 на 1 000 детского населения в 2022 г.

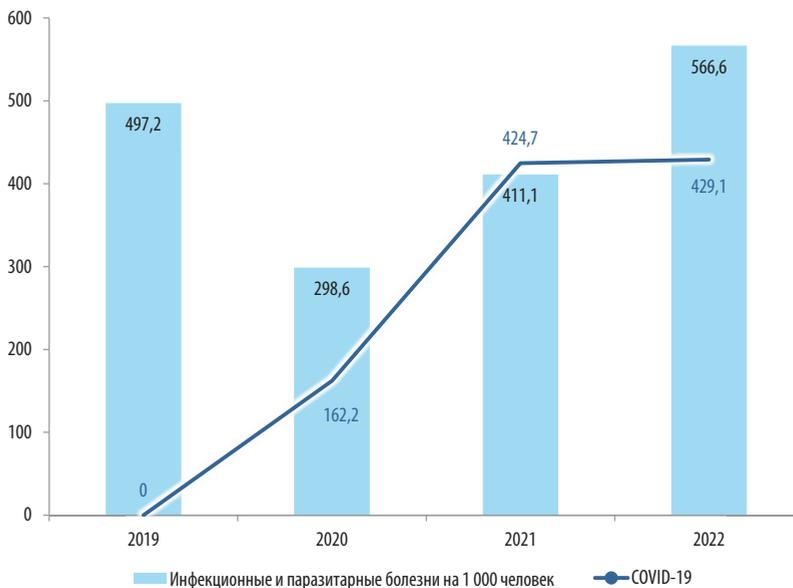


Рис. 1. Динамика общих инфекционных заболеваний 2019–2022 гг. на 1 000 человек детского населения, прикрепленного к ДГКБ № 11

Доля общей инфекционной заболеваемости за период 2019–2022 гг. в возрастной группе 0–4 год (рис. 2): 2019 г. — 4,5 % (95 % ДИ: 4,42; 4,58); 2020 г. — 2,42 % (95 % ДИ: 2,34; 2,5); 2021 г. — 5,95 % (95 % ДИ: 5,89; 6,01); 2022 г. — 4,13 % (95 % ДИ: 4,03; 4,23).

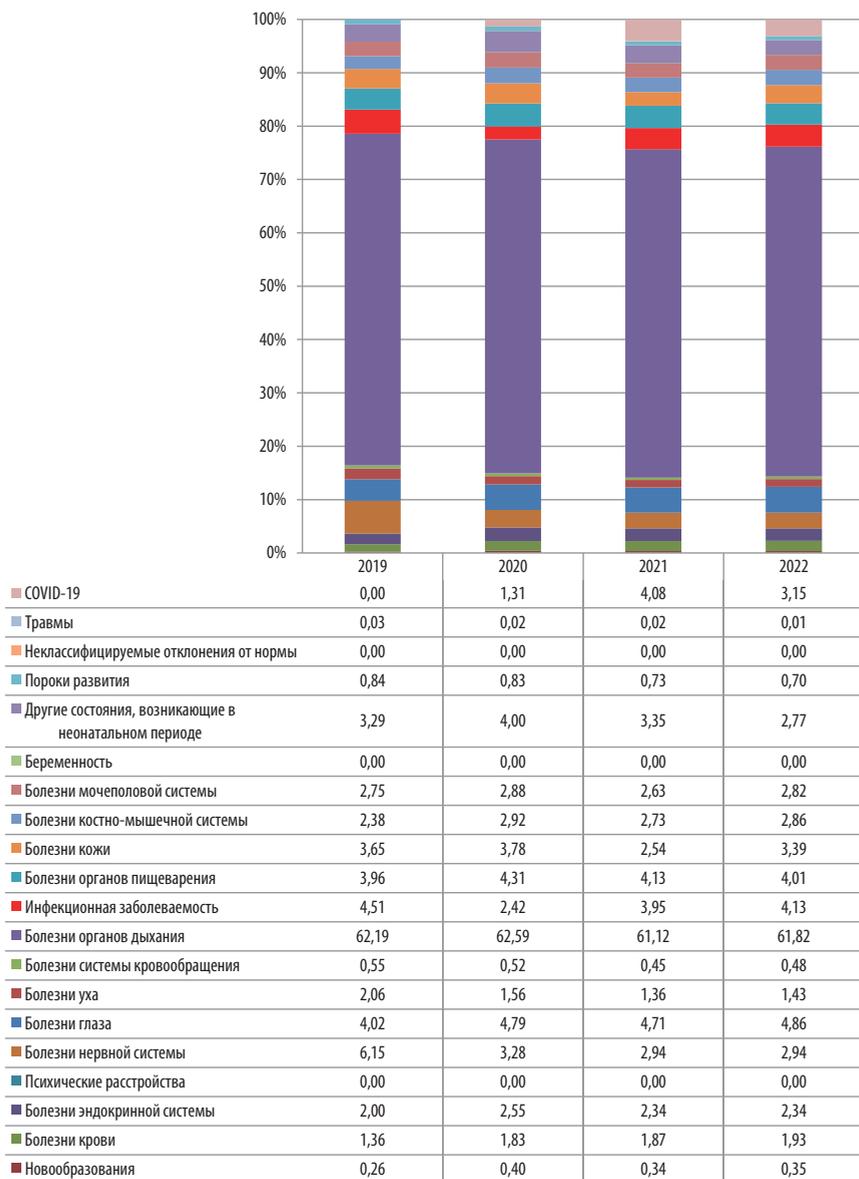


Рис. 2. Доля инфекционных заболеваний в общей заболеваемости детского населения за 2019–2022 гг. в зоне обслуживания ДГКБ № 11, %

Доля общей инфекционной заболеваемости за период 2019–2022 гг. в возрастной группе 0–4 года (рис. 3): 2019 г. — 5,0% (95% ДИ: 4,92; 5,08); 2020 г. — 3,10% (95% ДИ: 3,02; 3,18); 2021 г. — 4,90% (95% ДИ: 4,84; 4,96); 2022 г. — 5,31% (95% ДИ: 5,21; 5,41).

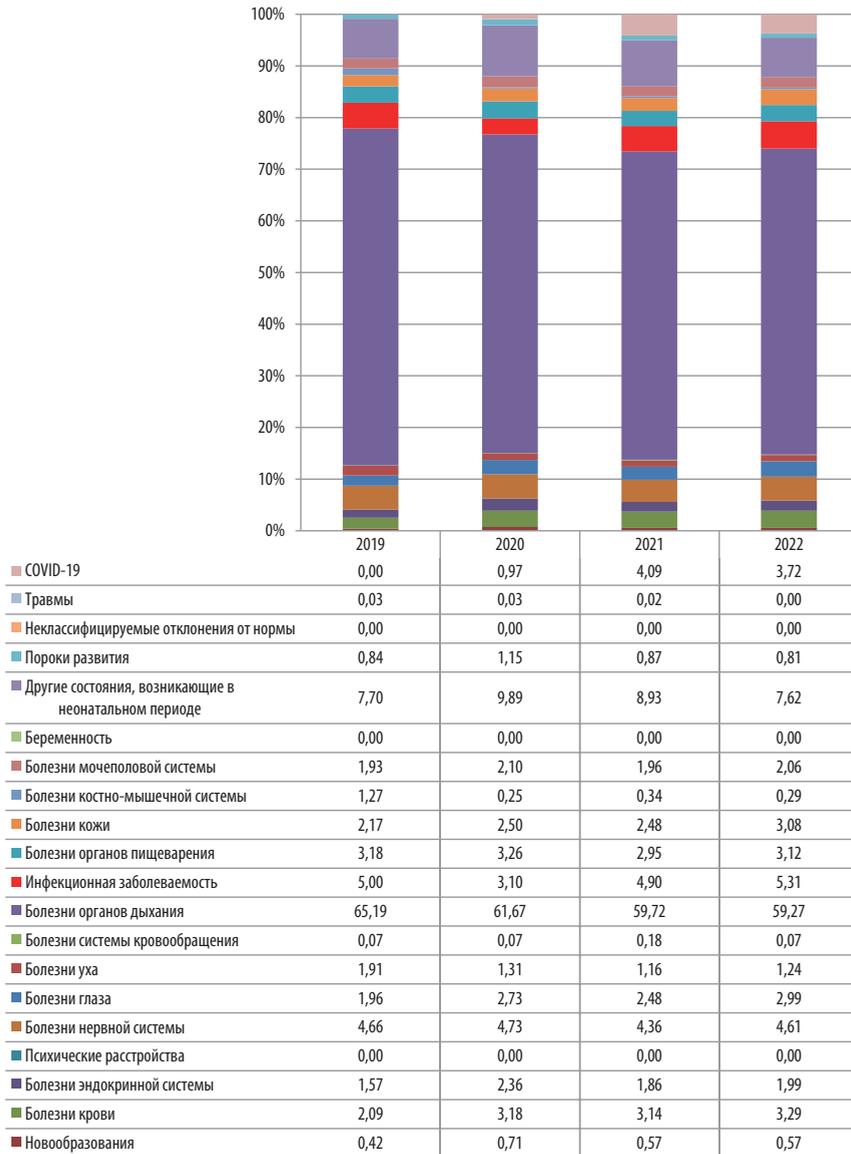


Рис. 3. Доля инфекционных заболеваний в общей заболеваемости детского населения в возрастной группе 0–4 года за 2019–2022 гг. в зоне обслуживания ДГКБ № 11, %

Доля общей инфекционной заболеваемости за период 2019–2022 гг. в возрастной группе 5–9 лет (рис. 4): 2019 г. — 5,08 % (95 % ДИ: 5; 5,16); 2020 г. — 2,50 % (95 % ДИ: 2,42; 2,58); 2021 г. — 3,79 % (95 % ДИ: 3,73; 3,85); 2022 г. — 4,75 % (95 % ДИ: 4,65; 4,85).

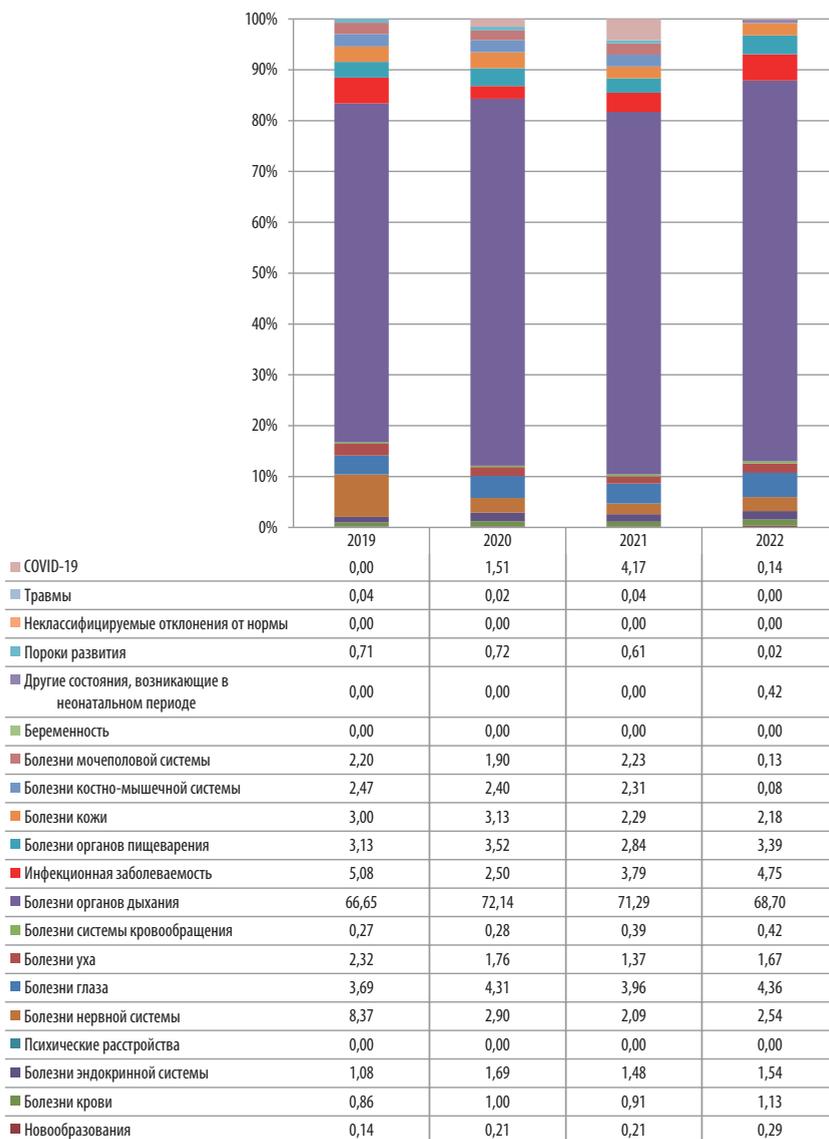


Рис. 4. Доля инфекционных заболеваний в общей заболеваемости детского населения в возрастной группе 5–9 лет за 2019–2022 гг. в зоне обслуживания ДГКБ № 11, %

Доля общей инфекционной заболеваемости за период 2019–2022 гг. в возрастной группе 10–14 лет (рис. 5): 2019 г. — 3,02 % (95 % ДИ: 2,94; 3,1); 2020 г. — 1,42 % (95 % ДИ: 1,34; 1,5); 2021 г. — 2,91 % (95 % ДИ: 2,85; 2,97); 2022 г. — 2,37 % (95 % ДИ: 2,27; 2,47). Аналогичная тенденция прослеживается в возрастной группе 15–17 лет: 2019 г. — 1,53 % (95 % ДИ: 1,45; 1,61);

2020 г. — 0,60 % (95 % ДИ: 0,52; 0,68); 2021 г. — 0,70 % (95 % ДИ: 0,64; 0,76);
2022 г. — 0,84 % (95 % ДИ: 0,74; 0,94).

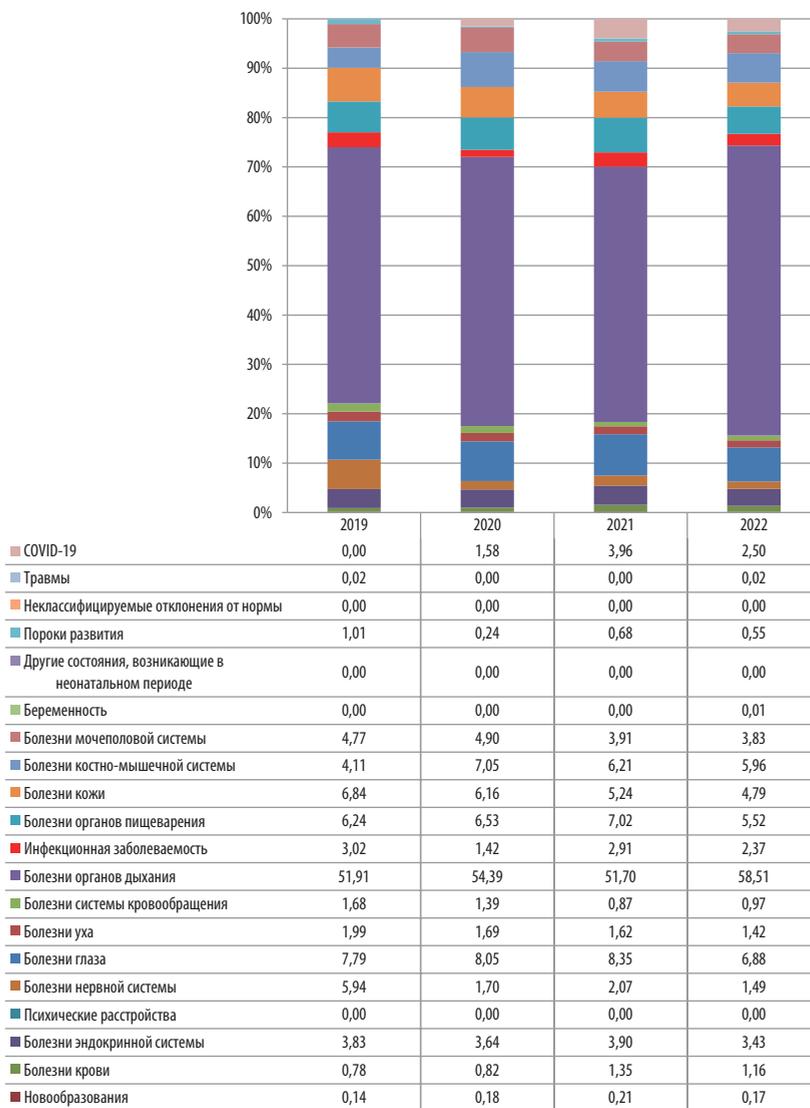


Рис. 5. Доля инфекционных заболеваний в общей заболеваемости детского населения в возрастной группе 10–14 лет за 2019–2022 гг. в зоне обслуживания ДГКБ № 11, %

Результаты аналогичных исследований указывают на то, что наибольший вклад в общую инфекционную заболеваемость вносит возрастная группа 5–9 лет. [5].

Как следует из таблицы, наибольший вклад в инфекционную заболеваемость вносит возрастная группа 0–4 года: 46,5 % (95 % ДИ: 45,1; 47,8) от общего числа зарегистрированных случаев инфекционных заболеваний среди прикрепленного детского населения. Доля инфекционных заболеваний составляет в среднем 4,5 % (95 % ДИ: 4,18; 4,82) от общей заболеваемости в этой возрастной группе.

Достоверность различий показателей в динамике и между изучаемыми возрастными группами была определена с помощью расчета коэффициента Стьюдента. Результаты между показателями в возрастных группах и по годам наблюдения (2019–2022) статистически достоверны ($t > 2$, следовательно, $p < 0,05$).

Таблица

Структура инфекционных заболеваний по возрасту в динамике за 2019–2022 гг.

Возрастная группа	2019		2020		2021		2022	
	Абс. число	Доля, %						
0–4 года	3 346	45,4	1 601	50,0	2 637	45,4	2 833	45,0
5–9 лет	2 487	33,8	945	29,5	1 780	30,7	2 090	33,1
10–14 лет	1 232	16,7	542	17	1 242	21,4	1 187	18,9
15–17 лет	302	4,1	116	3,5	153	2,5	196	3,0
Всего	7 367	100	3 204	100	5 812	100	6 306	100

Выводы. В период распространения COVID-19 общая инфекционная заболеваемость детского населения после достоверного снижения в 2020 г. имеет тенденцию к увеличению в 2021 и 2022 гг.

На фоне ограничительных мероприятий, связанных с противодействием распространения COVID-19, доля инфекционной заболеваемости в общей заболеваемости в 2020 г. достоверно снизилась во всех возрастных группах, затем в 2021 г. и последующем 2022 г. вернулась на уровень 2019 г.

Список источников

1. Анализ заболеваемости детей в условиях социальной изоляции в период COVID-19 / Е. И. Аксенова, А. М. Подчернина, Я. О. Качкуркина [и др.] // Здоровье мегаполиса. 2022. Т. 3, № 2. С. 34–50. DOI: <https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i2;25-34>.
2. Капитонов В. Ф., Шурова О. А. Заболеваемость детей различных возрастных групп в доэпидемический 2019 г. и период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 // Социальные аспекты здоровья населения. 2021. Т. 67, № 4. DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-4-4>.

3. Современные тенденции инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации / Ю. В. Лобзин, С. В. Рычкова, А. Н. Усков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. 2020. Т. 27, № 4. С. 119–133. DOI: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-119-133>.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году : гос. доклад. М. : Федерал. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с. URL: <https://clck.ru/34cxZ5> (дата обращения: 04.11.2023).
5. Капитонов В. Ф, Шурова О. А. Заболеваемость детей различных возрастных групп в доэпидемический 2019 г. и период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 // Социальные аспекты здоровья населения. 2021. Т. 67, № 4. DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-4-4>.
6. Заболеваемость сельского населения разных возрастных групп Российской Федерации при эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 / С. В. Говоров, Н. А. Голубев, А. В. Поликарпов, А. А. Латышова // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24. № 10. С. 47–52. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20212410147>.
7. Афанасьева А. Ю. Роль ДОО в процессе развития детей дошкольного возраста // Глобус: психология и педагогика. 2019. № 1. С. 41–44. EDN: <https://elibrary.ru/nmgfpp>.
8. Басина Н. И., Орос И. А. Специфика семей группы риска в условиях институционального кризиса: понятийный анализ // Norwegian Journal of Development of the International Science. 2020. № 51. С. 47–50.
9. Влияние пандемии COVID-19 на инфекционную заболеваемость у детей в условиях мегаполиса / Т. М. Чернова, Д. О. Иванов, Е. Б. Павлова [и др.] // Детские инфекции. 2023. Т. 22, № 2. С. 5–11. EDN: <https://elibrary.ru/snmtuc>.
10. Влияние противоэпидемических (карантинных) мероприятий в условиях пандемии COVID-19 на снижение и распространение инфекций с аэрогенным механизмом передачи (на примере ветряной оспы) / Е. П. Лаврик, А. Г. Кравченко, Г. М. Трухина [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2021. Т. 29, № 8. С. 55–62. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-8-55-62>.

Информация об авторах

Мария Андреевна Пуолокайнен — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: mariasprut@mail.ru.

Евгений Эдуардович Малыгин — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: ya.dk2611@yandex.ru.

Игорь Анатольевич Черняев — старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: obltuborg@yandex.ru.

Юлия Александровна Воробьева — начальник отдела статистики, Детская городская клиническая больница № 11 (Екатеринбург, Россия). E-mail: marisprut@gmail.com.

Information about the authors

Maria A. Puolokainen — Student of the Faculty of General Medicine, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: mariasprut@mail.ru.

Evgeny E. Malygin — Student of the Faculty of General Medicine, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: ya.dk2611@yandex.ru.

Igor A. Chernyaev — Senior Lecturer of the Department of Public Health and Healthcare, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: obltuborg@yandex.ru.

Yulia A. Vorobyova — Head of the Statistics Department, Children's City Clinical Hospital No. 11 (Ekaterinburg, Russia). E-mail: marisprut@gmail.com.

Научное сетевое издание

Вестник УГМУ

Научно-практический журнал

2023. № 4

Учредитель

Уральский государственный медицинский университет
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Издатель

Уральский государственный медицинский университета
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
Тел.: + 7 (343) 214-85-65
E-mail: rio@usma.ru
<https://usma.ru/nauka-ugmu/rio-ugmu/vestnik/>
<https://vestnikusmu.ru/>

Редактор К. А. Поташев
Верстка Е. В. Ровнушкиной

Дата выхода в свет 27.12.2023. Формат 70×100 1/16.
Уч.-изд. л. 4,64. Объем данных 4,21 Мб.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ЭЛ № ФС 77-79674 от 27 ноября 2020 г.

Журнал не маркируется знаком информационной продукции
в соответствии с п. 2 ст. 1 федерального закона РФ от 29.12.2010 г. № 436-ФЗ
как содержащий научную информацию

Scientific Network Edition

Bulletin of USMU

Scientific and Practical Journal

2023. No. 4

Founder

Ural State Medical University
3, Repina Str., 620028 Ekaterinburg, Russia

Publisher

Ural State Medical University
3, Repina Str., 620028 Ekaterinburg, Russia
Phone: + 7 (343) 214-85-65
E-mail: rio@usma.ru
<https://usma.ru/nauka-ugmu/rio-ugmu/vestnik/>
<https://vestnikusmu.ru/>

Editor Konstantin Potashev
Layout designer Ekaterina Ravnushkina

Mass Media Registration Certificate
EL FS77-79674 as of November 27, 2020

The Journal is not marked with the Sign of Information Products
in accordance with Paragraph 2 of Article 1 of the Federal Law of the Russian Federation
No. 436-FZ of December 29, 2010 as containing scientific information

