

# Вирусная микст-инфекция, осложненная острым гепатитом и токсико-аллергическим дерматитом (клинический случай)

Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) относится к семейству герпесвирусов (герпес 4-го типа) и является одним из самых распространенных и высоконтагиозных. В период пандемии новой коронавирусной болезни было обнаружено, что у пациентов, ранее инфицированных ВЭБ, COVID-19 может вызвать его реактивацию, что нередко проявляется клиникой острого гепатита. В статье представлено описание развития острого гепатита у пациента с микст-инфекцией ВЭБ и SARS-CoV-2 в сочетании с токсико-аллергической реакцией на фоне приема сульфасалазина, назначенного по поводу спондилоартрита. Особенностью данного случая являлось развитие тяжелого гепатита смешанного генеза с благоприятным исходом. Подчеркнута важность соблюдения правил лекарственного мониторинга для впервые назначаемых препаратов при COVID-19. При тяжелом течении заболевания необходимо принимать во внимание возможность микст-инфекции.

**Ключевые слова:** COVID-19; вирус Эпштейна–Барр; синдром Стивенса–Джонсона; сульфасалазин; спондилоартрит; гепатит; SARS-CoV-2; инфекционный мононуклеоз.

**Контакты:** Евгения Сергеевна Аронова; [eugpoz@mail.ru](mailto:eugpoz@mail.ru)

**Для ссылки:** Аронова ЕС, Белов БС, Гриднева ГИ. Вирусная микст-инфекция, осложненная острым гепатитом и токсико-аллергическим дерматитом (клинический случай). Современная ревматология. 2022;16(5):71–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-71-74

## *Viral mixed infection complicated by acute hepatitis and allergic toxic dermatitis (clinical case)*

*Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

*Epstein-Barr virus (EBV) belongs to the family of herpesviruses (herpes type 4) and is one of the most common and highly contagious. During the pandemic of a new coronavirus disease, it was found that in patients previously infected with EBV, COVID-19 can cause its reactivation, which is often manifested by the clinic of acute hepatitis. The article presents a clinical case of the development of acute hepatitis in a patient with mixed infection with EBV and SARS-CoV-2 in combination with allergic toxic reaction while taking sulfasalazine prescribed for spondyloarthritis. A feature of this case was the development of severe hepatitis of mixed genesis with a favorable outcome. The importance of adherence to drug monitoring rules for newly prescribed drugs for COVID-19 was emphasized. In severe cases of the disease, the possibility of mixed infection should be taken into account.*

**Keywords:** COVID-19; Epstein–Barr virus; Stevens–Johnson syndrome; sulfasalazine; spondyloarthritis; hepatitis; SARS-CoV-2; infectious mononucleosis.

**Contact:** Evgenia Sergeevna Aronova; [eugpoz@mail.ru](mailto:eugpoz@mail.ru)

**For reference:** Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Viral mixed infection complicated by acute hepatitis and allergic toxic dermatitis (clinical case). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5): 71–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-71-74

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) относится к семейству герпесвирусов (герпес 4-го типа) и является одним из самых распространенных и высоконтагиозных. Он способен поражать практически все органы и системы человека и протекать в виде латентной, острой и хронической инфекции, склонной к реактивации в условиях иммуносупрессии. В период пандемии новой коронавирусной болезни было установлено, что у пациентов, ранее инфицированных ВЭБ, COVID-19 может вызвать его реактивацию, что нередко проявляется клиникой острого гепатита [1]. Некоторые исследователи указывают на возможное участие ВЭБ в развитии синдрома

Стивенса–Джонсона [2], который относится к тяжелым системным аллергическим реакциям замедленного типа и характеризуется поражением кожи и слизистых оболочек [3]. Заболевание, как правило, возникает в возрасте 20–40 лет, чаще у мужчин. В качестве этиологического фактора могут выступать не только вирусы (вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, аденовирус, энтеровирусы, ВЭБ, вирусы гепатита, кори, гриппа и др.), но и микоплазмы, риккетсии, бактерии ( $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, дифтерийная палочка, микобактерии и др.), возбудители грибковых и протозойных инфекций, а также некоторые лекарственные сред-

ства (например, сульфаниламиды, пенициллин, барбитураты) и онкологические заболевания [4]. Более чем в 50% случаев причина заболевания остается неизвестной. Патогенез сложен и недостаточно изучен, однако установлено, что в основе развития генерализованной реакции лежат активация Т-клеток и развитие реакции гиперчувствительности IV типа (по классификации Джелла–Кумбса) [5].

Представляем случай развития острого гепатита у пациента с микст-инфекцией ВЭБ и SARS-CoV-2 в сочетании с токсико-аллергической реакцией на фоне приема сульфасалазина, назначенного по поводу спондилоартрита.

#### Клиническое наблюдение

**Больной А.**, 38 лет, впервые обратился в консультативно-диагностический центр ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) 14.01.2022 для уточнения диагноза и подбора терапии. После обследования, проведенного амбулаторно, пациенту был установлен диагноз: вероятный спондилоартрит, HLA-B27-отрицательный, двусторонний, сакроилиит I–II стадии по Kellgren, активность умеренная, с внеаксиальными проявлениями (артрит), функциональный класс 2. Рекомендованы ежедневные занятия лечебной физкультурой, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и сульфасалазина с постепенным ступенчатым увеличением его суточной дозы до 2 г/сут. Через 3 мес назначена повторная плановая консультация для оценки эффективности терапии.

Прием лекарственных препаратов начат 24.01. С учетом рекомендаций по мониторингу безопасности терапии 8.02 был выполнен общий анализ крови, выявлена относительная и абсолютная эозинофилия (9% и 0,6 тыс/мкл соответственно). Однако пациент к врачу не обратился, самостоятельно продолжил лечение, включая эскалацию суточной дозы сульфасалазина. 14.02 отметил повышение температуры тела до фебрильных цифр и появление выраженной слабости. К лечению присоединил жаропонижающие препараты, эффект был недостаточным. Через 3 дня впервые появились мелкая папулезная сыпь на теле, которая в течение нескольких дней распространилась на конечности, в том числе на ладони и подошвы, с формированием вялых пузырей и исходом в шелушение, а также сухость во рту, периодически возникающая тошнота, неформенный светлый кал, потемнение мочи. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 подтвердила наличие COVID-19.

18.02 пациент обратился за медицинской помощью и был госпитализирован в инфекционное отделение городской клинической больницы. При поступлении в стационар сульфасалазин был отменен. При УЗИ органов брюшной полости обнаружены признаки умеренной гепатомегалии по типу жирового гепатоза (правая доля – 133 мм, левая доля – 88 мм), спленомегалии (145x56 мм), маркеры гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции отрицательные, в биохимическом анализе крови – гипербилирубинемия, признаки цитолитического синдрома, в связи с чем пациент сначала был переведен в гастроэнтерологическое отделение, а на следующий день, на фоне ухудшения состояния, – в реанимационное отделение. При компьютерной томографии (КТ) легких (от 19.02) определялась картина двусторонней нижнедолевой полисегментарной пневмонии. Двусторонний выпот в плевральных полостях. При КТ динамике (от 3.03) – картина полного разрешения пневмонической инфильтрации и гидроторакса с двух сторон. По данным эхокардиографии (от

21.02) – остаточные явления перенесенного перикардита, функция миокарда в норме. Иммунологический анализ крови (от 23.02): антинуклеарные антитела (АТ), антинейтрофильные цитоплазматические АТ отрицательные, АТ к митохондриям в пределах референсных значений, АТ к двуспиральной ДНК – <0,1. ПЦР на ДНК цитомегаловируса, ВЭБ (от 25.02) отрицательные. Общий анализ крови (от 1 марта): снижение числа эритроцитов до 2,76 млн/л, относительная эозинофилия (14%), реактивные лимфоциты (23%), остальные показатели в пределах нормы. Уровень D-димера, тропониновый, прокальцитонинный тесты (в динамике) без изменений. Биохимический анализ крови (от 2.03): аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 172 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 460 Ед/л, общий билирубин – 41,97 мкмоль/л, прямой билирубин – 27,01 мкмоль/л, СРБ – 19,5 мг/л.

Получал антибактериальные препараты (меропенем, линезолид), гепатопротекторы (адemetионин, урсодезоксихолевая кислота), гастропротекторы, низкомолекулярные гепарины, жаропонижающие, отхаркивающие средства, метилпреднизолон дважды по 1000 мг внутривенно (в/в) капельно, однократно 500 мг в/в капельно и далее 36 мг/сут перорально с постепенным уменьшением дозы. На фоне терапии было достигнуто клинико-лабораторное улучшение.

Для дальнейшего обследования и лечения 5.03 пациент был переведен в терапевтическое отделение. По данным обследования в динамике в общем анализе крови сохранялись моноцитоз (максимально 1,62 тыс/мкл), эозинофилия (максимально 0,79 тыс/мкл) и базофилия (максимально 0,15 тыс/мкл), в общем анализе мочи – уробилиногенурия (максимально до 16 ммоль/л). В биохимическом анализе мочи (05.03) уровень  $\alpha$ -амилазы составил 624 Ед/л. В биохимическом анализе крови в динамике отмечалось увеличение содержания общего (максимально 64,8 мкмоль/л) и прямого (38,4 мкмоль/л) билирубина, мочевины (максимально 24,4 ммоль/л), АСТ (максимально 483 Ед/л), АЛТ (максимально 172 Ед/л),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (максимально 80,3 Ед/л), щелочной фосфатазы (максимально 558 Ед/л). Выявлено повышение уровня СРБ до 12 мг/л. Повторно выполнены анализы крови на вирусные инфекции (метод ИФА): АТ класса IgG к ВЭБ EA (ранний антиген) отрицательные; к ВЭБ VCA (капсидный антиген) IgM и IgG – 1,72 и 5,21 (коэффициент позитивности) соответственно; АТ класса IgM к ЦМВ отрицательные, к IgG – 1,37 Ед/мл.

Консилиумом в составе инфекциониста, аллерголога, гепатолога и дерматолога состояние расценено как гепатит смешанного генеза (токсический и ВЭБ-этиологии), высокой степени активности. Инфекционный мононуклеоз, среднетяжелое течение, период ранней реконвалесценции. Реконвалесценция коронавирусной инфекции. Синдром Стивенса–Джонсона, остаточные явления.

Проводилось лечение: диета № 5 по Певзнеру, метилпреднизолон перорально, омега-3, антибактериальная терапия (меропенем), антикоагулянты (эноксапарин натрия), антигистаминные препараты (хлоропирамин, лоратадин), урсодезоксихолевая кислота, сорбенты (полиметилсилоксана полигидрат). За время госпитализации самочувствие улучшилось, нормализовались лабораторные показатели крови и мочи. Кожные высыпания также разрешились, при этом отмечалась выраженная эксфолиация кожи ладоней и ступней.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии через 30 дней с момента поступления с рекомендациями по дальнейшему лечению и наблюдению. После выписки повторно

*обратился в НИИР им. В.А. Насоновой для решения вопроса о продолжении лечения. Учитывая отсутствие активности ревматического заболевания на момент консультации, была выбрана наблюдательная тактика.*

**Обсуждение.** Сульфасалазин — эффективный препарат с удовлетворительным профилем безопасности, который широко применяется в ревматологической практике. По некоторым данным, абсолютный риск развития синдрома Стивенса—Джонсона или токсического эпидермального некролиза в случае первичного назначения производных 5-аминосалициловой кислоты, в том числе сульфасалазина, составляет 1,9–4,3 на 100 тыс. случаев [6]. Особенностью представленного наблюдения является присоединение вирусной микст-инфекции, которая сопровождалась нетипичной клинической картиной, что привело к диагностическим затруднениям.

Ранее были описаны случаи развития токсического эпидермального некролиза в рамках клинической картины COVID-19 [7–12]. Высказывались предположения о том, что SARS-CoV-2, независимо от наличия или отсутствия провоцирующих факторов, может дестабилизировать клеточную мембрану тучных клеток, повышая их реактивность, и, как следствие, приводить к формированию клинической картины, схожей с синдромом Стивенса—Джонсона.

У нашего пациента COVID-19 был подтвержден методом ПЦР и рентгенологическими признаками полисегментарной нижнедолевой пневмонии, которая не встречается при синдроме Стивенса—Джонсона и инфицировании ВЭБ, поскольку при данных состояниях поражение легких развивается редко и характеризуется преимущественно интерстициальными инфильтратами в легочной ткани [13]. Можно предположить, что аллергическая реакция, развившаяся у пациента, была первична по отношению к вирусным инфекциям, о чем свидетельствует эозинофилия, тогда как при вирусных заболеваниях чаще встречается гранулоцитопения. Следует отметить, что клиническая картина синдрома Стивенса—Джонсона не имела всех черт, типичных для классического течения этого заболевания. В первую очередь это относится к характеристике сыпи. При синдроме Стивенса—Джонсона наблюдаются отечные четко отграниченные уплощенные папулы и розово-красные пятна округлой формы, диаметром от нескольких миллиметров до 2–5 см, трансформирующиеся в пузыри, после нарушения целостности которых возникают болезненные язвы [3], а также изменения слизистых оболочек с формированием эрозивно-язвенных дефектов, которые могут затрагивать внутренние органы и глаза [5, 14]. В описанном клиническом случае кожные симптомы, схожие с проявлениями синдрома Стивенса—Джонсона, располагались только на коже конечностей, включая ладони и подошвы, а видимые слизистые оболочки оставались интактными. Поскольку биопсия кожи не проводилась, суждение о диагнозе было сформировано исходя из данных медикаментозного анамнеза (прием сульфасалазина), наличия изменений в общем анализе крови и типичных высыпаний с исходом в эксфолиацию, локализованных на коже ладоней и подошв. В связи с этим целесообразно говорить о неуточненном (вероятном) синдроме Стивенса—Джонсона. Однако в условиях реальной клинической практики в соответствии с официальными рекомен-

дациями этот диагноз является достаточным основанием для инициации терапии, а развитие симптомов, включая вовлечение слизистых оболочек, могло быть подавлено ранним началом интенсивной терапии.

Гепатит (гипербилирубинемия, трансаминаземия, уробилиногенурия, гепатоспленомегалия) являлся одним из основных клинических проявлений и имел смешанный генез (токсический и ВЭБ-этиологии). С нашей точки зрения, наличие токсического компонента не вызывает сомнений. Тем не менее гепатит мог быть осложнением и инфекционного мононуклеоза, и COVID-19. Так, при первичной инфекции, ассоциированной с ВЭБ, гепатит характеризуется умеренно выраженными лабораторными изменениями и тенденцией к самостоятельному разрешению. По данным J.L. Mellinger и соавт. [15], острая печеночная недостаточность при этом возникает менее чем в 1% случаев. В то же время при COVID-19 гепатит нередко протекает с выраженным цитолитическим синдромом, активность которого не коррелирует с тяжестью инфекции [16–19]. Представляют интерес данные P. Anirvan и соавт. [20], которые отметили, что при COVID-19 уровень АСТ увеличивается в большей степени, чем уровень АЛТ. При показателях АЛТ, значительно превышающих таковые АСТ, авторы рекомендуют исключить другие возможные причины гепатита, в частности вирусные гепатиты А, В, С, D, E, воздействие алкоголя и т. д. В представленном случае значение АСТ достигало 483 Ед/л, тогда как содержание АЛТ повышалось незначительно и быстро нормализовалось, что подтверждает смешанную этиологию гепатита, обусловленную вирусной инфекцией (ВЭБ и COVID-19) и токсико-аллергической реакцией. Комбинация нескольких этиопатологических факторов может объяснять тяжесть его клинических и лабораторных проявлений.

Сочетание инфекций, вызываемых вирусами SARS-CoV-2 и ВЭБ, встречается часто и неоднократно описано в литературе [21–23]. По мнению большинства исследователей, коинфекция характеризуется более тяжелыми клиническими проявлениями и требует раннего применения методов активной терапии, в том числе глюкокортикоидов.

Таким образом, у нашего пациента развилась острая токсико-аллергическая реакция, осложнившаяся присоединением COVID-19 и инфекционного мононуклеоза. Тяжесть клинических проявлений гепатита была обусловлена однонаправленным воздействием нескольких этиологических факторов. Особенностью данного случая является стертая клиническая картина заболевания, что может объясняться последовательной активацией инфекционных агентов на фоне раннего присоединения противовирусных препаратов и глюкокортикоидов к схеме лечения. Потенциально каждое из трех описанных заболеваний может привести к тяжелым осложнениям и летальному исходу.

**Заключение.** Следует отметить, что при COVID-19 необходим тщательный врачебный контроль за лабораторными и клиническими параметрами переносимости всех впервые назначаемых препаратов. В случае возникновения тяжелых клинических состояний целесообразен диагностический поиск с целью исключения микст-инфекций и при необходимости раннее присоединение активных методов терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nadeem A, Suresh K, Awais H, Waseem S. Epstein-Barr Virus Coinfection in COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep.* Jan-Dec 2021;9:23247096211040626. doi: 10.1177/23247096211040626.
2. Brunet-Possenti F, Steff M, Marinho E, et al. Syndrome de Stevens-Johnson au cours d'une primo-infection par le virus d'Epstein-Barr. *Ann Dermatol Venerol.* 2013 Feb;140(2):112-5. doi: 10.1016/j.annder.2012.10.590. Epub 2012 Dec 10.
3. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса—Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом. Москва: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh sindromom Stivensa—Dzhonsona / toksicheskim epidermal'nym nekrolizom [Federal clinical guidelines for the management of patients with Stevens—Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis]. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2015].
4. Карташова МГ. Синдром Стивенса—Джонсона. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012;(6):13-7. [Kartashova MG. Stephens-Johnson syndrome. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei.* 2012;(6):13-7. (In Russ.)].
5. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparathi K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas).* 2021 Aug 28;57(9):895. doi: 10.3390/medicina57090895.
6. Frey N, Bodmer M, Bircher A, et al. Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with commonly prescribed drugs in outpatient care other than anti-epileptic drugs and antibiotics: A population-based case-control study. *Drug Saf.* 2019 Jan;42(1):55-66. doi: 10.1007/s40264-018-0711-x.
7. Bulat V, Licik R, Pondeljak N, Azdajic MD. Pholcodine-induced Stevens—Johnson syndrome in a patient with COVID-19. *Postgrad Med J.* 2022 Jul;98(1161):499-500. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-139892. Epub 2021 Apr 20.
8. Muhd Besari A, Lim JA, Vellaichamy PT, et al. Stevens—Johnson syndrome as a primary skin manifestation of COVID-19. *Postgrad Med J.* 2022 Mar;98(e2):e70. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-140778.
9. Abdelgabar A, Elsayed M. Case of erythema multiforme/Stevens—Johnson syndrome: an unusual presentation of COVID-19. *J R Coll Physicians Edinb.* 2021 Jun;51(2):160-1. doi: 10.4997/JRCPE.2021.214.
10. Pagh P, Rossau AK. COVID-19 induced Stevens—Johnson syndrome. *Ugeskr Laeger.* 2022 Mar 7;184(10):V10210804.
11. Shahraiki T, Hassanpour K, Arabi A, et al. Corona virus disease 2019-associated Stevens—Johnson syndrome: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2021 Jul 12;21(1):274. doi: 10.1186/s12886-021-02033-y.
12. Manciu C, Lacatusu GA, Vata A, et al. Concomitance or consequence? Stevens—Johnson syndrome in COVID-19: A case report. *Exp Ther Med.* 2022 Apr;23(4):257. doi: 10.3892/etm.2022.11182. Epub 2022 Feb 2.
13. Oakley AM, Krishnamurthy K. Stevens—Johnson Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459323>
14. Барденикова СИ, Пенътковская ОС, Исаева ЕК. Синдром Стивенса—Джонсона — иммунная катастрофа. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2019; 2(1):66—72. [Bardenikova SI, Pen'tkovskaya OS, Isaeva EK. Stevens—Johnson syndrome is an immune catastrophe. *Russkii meditsinskii zhurnal. Mat' i ditya.* 2019;2(1):66—72. (In Russ.)].
15. Mellinger JL, Rossaro L, Naugler WE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure: a case series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci.* 2014 Jul;59(7):1630-7. doi: 10.1007/s10620-014-3029-2. Epub 2014 Jan 25.
16. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, et al. Acute liver injury in COVID-19: prevalence and association with clinical outcomes in a large US cohort. *Hepatology.* 2020 Sep;72(3):807-17. doi: 10.1002/hep.31404.
17. Kunoutsuor SK, Laukkanen JA. Hepatic manifestations and complications of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Sep;81(3):e72-e74. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.043. Epub 2020 Jun 21.
18. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
19. Bongiovanni M, Zago T. Acute hepatitis caused by asymptomatic COVID-19 infection. *J Infect.* 2021 Jan;82(1):e25-e26. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.001. Epub 2020 Sep 3.
20. Anirvan P, Bharali P, Gogoi M, et al. Liver injury in COVID-19: The hepatic aspect of the respiratory syndrome — what we know so far. *World J Hepatol.* 2020 Dec 27;12(12):1182-97. doi: 10.4254/wjh.v12.i12.1182.
21. Chen T, Song J, Liu H, et al. Positive Epstein—Barr virus detection in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Sci Rep.* 2021 May 25;11(1):10902. doi: 10.1038/s41598-021-90351-y.
22. Nadeem A, Suresh K, Awais H, Waseem S. Epstein—Barr Virus Coinfection in COVID-19. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021 Jan-Dec;9:23247096211040626. doi: 10.1177/23247096211040626.
23. Paolucci S, Cassaniti I, Novazzi F, et al; San Matteo Pavia COVID-19 Task Force. EBV DNA increase in COVID-19 patients with impaired lymphocyte subpopulation count. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar;104:315-9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.051. Epub 2020 Dec 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

2.06.2022/29.07.2022/2.08.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме №1021051503137-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within government program, scientific topic №1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Аронова Е. С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>