

ISSN 2713-1912

EISSN 2713-1920

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
Т3, №2, 2021

2021
VOLUME 3
N 2

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2021, Volume 3, N 2

Scientific and practical journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Д.м.н., профессор **Юрий Павлович Успенский**

Заместитель главного редактора

Д.м.н., доцент **Ю.А. Фоминых** (СПб)

Академик РАН, д.м.н., профессор

А.В. Шабров (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.М. Галагудза (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

С.В. Орлов (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.Н. Суворов (СПб)

Д.м.н., профессор **А.Н. Богданов** (СПб)

Д.м.н. **И.В. Вологодина** (СПб)

Д.м.н., профессор **Д.А. Вологжанин** (СПб)

Д.м.н., профессор **В.Р. Гольцов** (СПб)

Д.м.н., профессор **И.А. Горбачева** (СПб)

Д.м.н., профессор **Н.К. Горшунова** (Курск)

Д.м.н., доцент **С.В. Гречаный** (СПб)

Д.м.н., доцент **М.С. Григорович** (Киров)

Д.м.н., доцент **М.М. Гурова** (СПб)

Д.м.н., профессор **С.В. Дударенко** (СПб)

Д.м.н., профессор **Е.И. Ермоленко** (СПб)

Д.м.н., профессор **Л.А. Звенигородская** (Москва)

Д.м.н., профессор **Э.В. Земцовский** (СПб)

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Yury Pavlovich Uspenskiy, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Y.A. Fominikh, MD, PhD (St. Petersburg)

A.V. Shabrov, Prof., MD, PhD, Academician

of the Academy of Sciences of Russia (St. Petersburg)

M.M. Galagudza, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

S.V. Orlov, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Suvorov, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Bogdanov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.V. Vologdina, MD, PhD (St. Petersburg)

D.A. Vologzhanin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

V.R. Gol'tsov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.A. Gorbacheva, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

N.K. Gorshunova, Prof., MD, PhD (Kursk)

S.V. Grechanyy, MD, PhD (St. Petersburg)

M.S. Grigorovich, MD, PhD (Kirov)

M.M. Gurova, MD, PhD (St. Petersburg)

S.V. Dudarenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

E.I. Ermolenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

L.A. Zvenigorodskaya, Prof., MD, PhD (Moscow)

E.V. Zemtsovskiy, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

**Рецензируемый
научно-практический журнал
University therapeutic journal
(Университетский
терапевтический вестник)**

**Основан в 2019 году
в Санкт-Петербурге**

ISSN 2713-1912

eISSN 2713-1920

Ежеквартальное издание

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г.

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53, Санкт-Петербург, 197371).

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100;
тел/факс: (812) 295-31-55;
e-mail: tervestnik@mail.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
tervestnik@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.

E-mail: tervestnik@mail.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 12,5.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 69. Подписано в печать 30.06.2021.

Дата выхода 08.07.2021.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «University therapeutic journal» обязательна.

- Д.м.н., профессор **А.М. Королюк** (СПб)
Д.м.н., профессор **Н.Ю. Коханенко** (СПб)
Д.б.н., профессор **А.В. Лысенко**
(Ростов-на-Дону)
Д.м.н., профессор **В.Н. Марченко** (СПб)
Д.м.н., профессор **С.Н. Мехтиев** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.Н. Минсеев** (СПб)
Д.м.н., профессор **И.Б. Михайлов** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.С. Мякотных** (Екатеринбург)
Д.м.н., профессор **В.П. Новикова** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.Г. Обрезан** (СПб)
Д.м.н., доцент **Я.А. Орлова** (Москва)
Д.м.н., профессор **М.А. Осадчук** (Москва)
Д.м.н., профессор **М.Ф. Осипенко** (Новосибирск)
Д.м.н., доцент **О.А. Осипова** (Белгород)
Д.м.н., проф. **В.Д. Пасечников** (Ставрополь)
Д.м.н., профессор **С.В. Петров** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.О. Поздняк** (Казань)
Д.м.н., профессор **М.О. Ревна** (СПб)
Д.м.н., профессор **Р.Г. Сайфутдинов** (Казань)
Д.м.н., доцент **А.А. Самсонов** (Москва)
Д.м.н., профессор **Н.Н. Смирнова** (СПб)
Д.м.н., профессор **Л.Н. Сорокина** (СПб)
Д.м.н., профессор **Р.И. Стрюк** (Москва)
Д.м.н., профессор **Г.А. Суслова** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.В. Ткачев** (Ростов-на-Дону)
Д.м.н., профессор **В.И. Трофимов** (СПб)
Д.м.н., профессор **В.В. Тыренко** (СПб)
Д.м.н., доцент **В.Н. Федорец** (СПб)
Д.м.н. **И.Е. Хорошилов** (СПб)
Д.м.н., профессор **Л.П. Хорошинина** (СПб)
Д.м.н., профессор **Н.Л. Шапорова** (СПб)
Д.м.н., доцент **М.А. Шевяков** (СПб)
Д.м.н. **К.А. Шемеровский** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.Н. Шишкин** (СПб)
Д.м.н., профессор **Ю.В. Шубик** (СПб)
Д.м.н., доцент **О.Б. Щукина** (СПб)
Д.м.н., профессор **А.С. Эйберман** (Саратов)
Д.м.н., профессор **Р.Р. Бектаева** (Казахстан)
Д.м.н., профессор **С.И. Пиманов** (Белоруссия)
PhD **M. Arumugam** (Дания)
PhD **M. Baldassare** (Италия)
Prof., MD, PhD **M. Leja** (Латвия)
Prof., MD **Y. Niv** (Израиль)
Prof., MD, PhD **A. Lawson** (Швеция)
К.м.н., доцент **Н.В. Барышникова** (СПб)
К.м.н. **А.В. Вовк** (СПб)
К.м.н. **А.С. Галенко** (СПб)
К.м.н. **Д.В. Захаров** (СПб)
К.м.н. **Д.Д. Зотов** (СПб)
К.м.н. **С.В. Иванов** (СПб)
К.м.н., доцент **В.А. Исаков** (СПб)
A.M. Korolyuk, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.Y. Kokhanenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Lysenko, Prof., Dr. of biol. science, PhD
(Rostov-on-Don)
V.N. Marchenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
S.N. Mekhtiev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Mineev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
I.B. Mikhaylov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.S. Myakotnykh, Prof., MD, PhD (Yekaterinburg)
V.P. Novikova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.G. Obrezan, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.A. Orlova, MD, PhD (Moscow)
M.A. Osadchuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
M.F. Osipenko, Prof., MD, PhD (Novosibirsk)
O.A. Osipova, Prof., MD, PhD (Belgorod)
V.D. Pasechnikov, Prof., MD, PhD (Stavropol)
S.V. Petrov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.O. Pozdnyak, Prof., MD, PhD (Kazan)
M.O. Revnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.G. Sayfutdinov, Prof., MD, PhD (Kazan)
A.A. Samsonov, MD, PhD (Moscow)
N.N. Smirnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
L.N. Sorokina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.I. Stryuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
G.A. Suslova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Tkachev, Prof., MD, PhD (Rostov-on-Don)
V.I. Trofimov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.V. Tyrenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Fedorets, MD, PhD (St. Petersburg)
I.E. Khoroshilov, MD, PhD (St. Petersburg)
L.P. Khoroshinina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.L. Shapорова, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
M.A. Shevyakov, MD, PhD (St. Petersburg)
K.A. Shemerovskiy, MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Y.V. Shubik, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
O.B. Shchukina, MD, PhD (St. Petersburg)
A.S. Eyberman, Prof., MD, PhD (Saratov)
R.R. Bektaeva, Prof., MD, PhD (Kazakhstan)
S.I. Pimanov, MD, PhD (Belarus)
M. Arumugam, PhD (Denmark)
M. Baldassare, PhD (Italy)
M. Leja, PhD (Latvia)
Y. Niv, Prof., MD (Israel)
A. Lawson, Prof., MD, PhD (Sweden)
N.V. Baryshnikova, PhD (St. Petersburg)
A.V. Vovk, PhD (St. Petersburg)
A.S. Galenko, PhD (St. Petersburg)
D.V. Zakharov, PhD (St. Petersburg)
D.D. Zotov, PhD (St. Petersburg)
S.V. Ivanov, PhD (St. Petersburg)
V.A. Isakov, PhD (St. Petersburg)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.А. Турганова
Различия в сенсibilизации к аллергенам у детей с бронхиальной астмой, проживающих в районах с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха 5

ОБЗОРЫ

М.И. Медяник, А.А. Похлебкина, Е.Б. Мильнер
Ожирение и щитовидная железа. Некоторые механизмы взаимосвязи 13

О.В. Майорова
Хроническая мезентериальная недостаточность: многообразие клинических форм 25

О.А. Харьковская
Экстремальные условия жизни в детстве и болезни в старости.....31

Е.А. Горлова
Микробиота кишечника и интеллект человека 39

У.А. Григорьева
Нарушения ритма сердца у больных с онкологическими заболеваниями 48

К.А. Лосева
Влияние статинов на состояние эндотелия..... 56

К.С. Ворганова
Дилатационная кардиомиопатия: клинические и молекулярно-генетические предпосылки..... 64

Е.А. Горошкова
Пищевое расстройство у взрослых людей..... 73

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В.А. Добренко, А.В. Вовк
Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению хронического холецистита.....81

ORIGINAL PAPERS

E.A. Turganova
Differences in sensitization to allergens in children with bronchial asthma living in areas with different levels of atmospheric air pollution 5

REVIEWS

M.I. Medyanik, A.A. Pokhlebina, E.B. Milner
Obesity and the thyroid gland. Some mechanisms of interconnection 13

O.V. Mayorova
Chronic mesenteric ischemia and variety of clinical forms 25

O.A. Kharkova
Extreme living conditions in childhood and illness in old age.....31

E.A. Gorlova
Microbiota and intellect 39

U.A. Grigorieva
Cardiac arrhythmias in patients with cancer 48

K.A. Loseva
The impact of statins on the state of the endothelium 56

K.S. Vorganova
Dilated cardiomyopathy: clinical and molecular genetic preconditions..... 64

E.A. Goroshkova
Eating disorder in adults 73

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

V.A. Dobrenko, A.V. Vovk
Practical recommendations for therapists to diagnose and treat chronic cholecystitis81

<i>В.А. Добренко, А.В. Вовк</i>	<i>V.A. Dobrenko, A.V. Vovk</i>
Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению постхолецистэктомического синдрома 86	Practical recommendations for therapists to diagnose and treat postcholecystectomy syndrome 86
<i>В.А. Добренко, Ю.А. Фоминых</i>	<i>V.A. Dobrenko, Yu.A. Fominykh</i>
Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению дивертикулярной болезни 89	Practical recommendations for therapists to diagnose and treat diverticular disease of the colon 89
<hr/>	
ИНФОРМАЦИЯ	INFORMATION
Правила для авторов..... 95	Rules for authors 95

РАЗЛИЧИЯ В СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНАМ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЙОНАХ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА

© Елена Александровна Турганова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Елена Александровна Турганова — лаборант-исследователь. E-mail: alfa_psy@mail.ru

Поступила: 21.02.2021

Одобрена: 09.04.2021

Принята к печати: 14.06.2021

РЕЗЮМЕ. *Цель:* изучение различий в уровне и спектре сенсibilизации у детей, страдающих бронхиальной астмой (БА) средней степени тяжести и проживающих в районах с различным уровнем загрязнения атмосферного воздуха. *Материалы и методы:* в исследование включено 117 детей (средний возраст — $5,33 \pm 0,27$ лет): 77 мальчиков (66%) и 40 девочек (44%). У всех детей изучался уровень общего и специфических IgE к пяти группам аллергенов (пищевые, бытовые, пыльцевые, эпидермальные и грибковые). В зависимости от места проживания дети были разделены на две группы: из экологически благополучных районов и экологически неблагополучных. *Результаты:* для обследованных детей обеих групп была характерна поливалентная сенсibilизация, но статистически значимых различий в степени сенсibilизации к группам аллергенов не выявлено. Однако пациенты из экологически неблагополучных районов имели достоверно более высокие значения общего IgE. *Выводы:* обнаруженные различия в уровне общего сывороточного IgE у детей, страдающих БА и проживающих в районах с различным уровнем загрязнения атмосферного воздуха, говорят о возможном влиянии аэрополлютантов на состояние иммунной системы детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; бронхиальная астма; атмосферный воздух; аэрополлютанты; IgE.

DIFFERENCES IN SENSITIZATION TO ALLERGENS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA LIVING IN AREAS WITH DIFFERENT LEVELS OF ATMOSPHERIC AIR POLLUTION

© Elena A. Turganova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Elena A. Turganova — research laboratory assistant. E-mail: alfa_psy@mail.ru

Received: 21.02.2021

Revised: 09.04.2021

Accepted: 14.06.2021

SUMMARY. *Research objective:* study of differences in the level and spectrum of sensitization in children suffering from moderate bronchial asthma (BA) and living in areas with different levels of atmospheric air pollution. *Materials and methods:* the study included 117 children (average age — 5.33 ± 0.27 years), 77 boys (66%) and 40 girls (44%). In all children, the level of general and specific IgE for five groups of allergens (food, household, pollen, epidermal and

funga) was studied. Depending on the area of residence, the children were divided into 2 groups: from environmentally friendly areas and environmentally disadvantaged. **Results:** the examined children of both groups were characterized by polyvalent sensitization, but there were no statistically significant differences in the degree of sensitization to the allergen groups. However, patients from environmentally disadvantaged areas had significantly higher values of total IgE. **Conclusions:** the revealed differences in the level of total serum IgE in children suffering from BA and living in areas with different levels of atmospheric air pollution indicate a possible effect of aeropollutants on the state of the immune system of children.

KEY WORDS: children; bronchial asthma; atmospheric air; air pollutants; IgE.

Региональные особенности здоровья, физического развития детей и показателей детской смертности являются сегодня предметом пристального изучения педиатров [1, 6, 17, 23, 28, 31, 41, 42, 45]. Изучаются этнические [3–5, 8–10], природные [13, 14] и экологические факторы [2, 18–20, 26, 35, 38], антропогенная нагрузка [7, 12, 16, 21, 22, 27, 36, 44], воздействие техногенных катастроф [15, 25].

Наиболее ярким показателем регионально-экологического неблагополучия является заболеваемость бронхиальной астмой у детей [18–20, 24, 26].

Состояние окружающей среды и атмосферного воздуха оказывает существенное влияние на формирование и течение заболеваний органов дыхания, особенно бронхиальной астмы [2, 18–20, 29, 30, 32–35, 37–40]. Наиболее существенный вклад в загрязнение атмосферного воздуха в мегаполисе вносят автомобильные выбросы, содержащие угарный газ, оксиды азота, углеводороды, летучие органические соединения и пр. [18, 36, 42, 43]. Каждый из поллютантов оказывает воздействие на дыхательные пути ребенка, играя определяющую роль либо в запуске процессов аллергического воспаления, гиперсекреции, либо в их поддержании как на клеточном, так и гуморальном уровне [11, 36, 38, 41, 43].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей сенсibilизации у детей, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести и проживающих в районах Санкт-Петербурга с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха.

МЕТОДИКА

Всего обследовано 117 детей (средний возраст — $5,33 \pm 0,27$ лет): 77 мальчиков (66%)

и 40 девочек (44%). В зависимости от места проживания дети были разделены на две группы: согласно проведенному анализу ежегодных докладов об экологической ситуации в Санкт-Петербурге, в которых отражены данные о состоянии атмосферного воздуха города, относительно медианы суммарных выбросов загрязняющих веществ районы были разделены на экологически благополучные (ниже медианы, группа № 1) и экологически неблагополучные (выше медианы, группа № 2).

У всех обследованных детей изучался уровень общего и специфических IgE к пяти группам аллергенов (пищевые, бытовые, пыльцевые, эпидермальные и грибковые).

Для статистической обработки полученных результатов применялись программы Microsoft Excel и пакет прикладных программ SPSS 11.0 for WINDOWS с использованием непараметрических критериев Вилкоксона–Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова. Критерием статистической достоверности результата считался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что в выбросах в атмосферный воздух от стационарных источников преобладают оксиды азота (NOx) и летучие органические соединения (ЛОС), а от передвижных источников (автомобильного и железнодорожного транспорта) — монооксид углерода (CO) (рис. 1).

Среди газообразных веществ преобладающим загрязнителем является угарный газ, среди твердых — взвешенные частицы (PM_{2,5} и PM₁₀).

По уровню загрязнения основными поллютантами районы были разделены на две группы: экологически благополучные и экологически неблагополучные (табл. 1).

Для обследованных детей обеих групп была характерна поливалентная сенсibilизация (табл. 2).

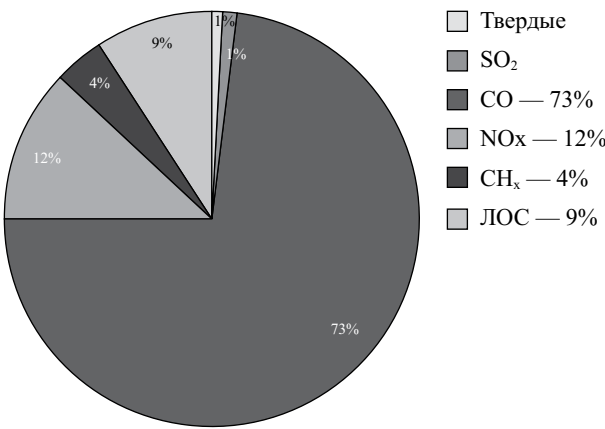


Рис. 1. Вклад поллютантов в загрязнение атмосферного воздуха

Таблица 1

Выбросы загрязняющих веществ в атмосферный воздух от стационарных источников

Район	Выбросы, тыс. тонн
Кронштадтский	0,352
Адмиралтейский	0,713
Фрунзенский	0,747
Петроградский	0,849
Петродворцовый	1,235
Красногвардейский	1,325
Центральный	1,455
Курортный	1,622
Пушкинский	1,723
Красносельский	2,211
Калининский	2,285
Василеостровский	3,123
Московский	3,675
Колпинский	6,967
Невский	7,501
Приморский	9,353
Кировский	9,530
Выборгский	23,611
Медиана	1,967

Таблица 2

Специфические IgE к группам аллергенов (пищевые, бытовые, пыльцевые, эпидермальные и грибковые)

Сенсибилизации к группам аллергенов	Группа № 1 n=53		Группа № 2 n=64	
	абс.	%	абс.	%
К одной группе	9	17	15	23
К двум группам	10	19	14	22
К трем группам	15	28	19	30
К четырем группам	15	28	13	20
К пяти группам	1	2	1	2

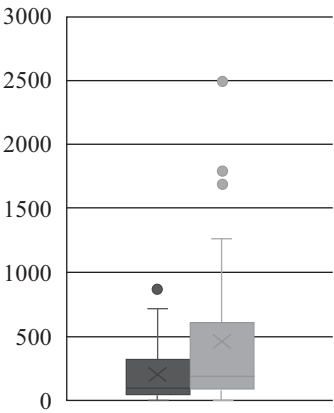


Рис. 2. Уровень общего IgE у детей из разных районов

Обнаруженные различия в степени сенсибилизации к группам аллергенов не оказались статистически значимыми ($p>0,05$). При этом пациенты из экологически неблагополучных районов имели достоверно более высокие значения общего IgE ($p=0,02$) (рис. 2).

У детей из второй группы также отмечалась более ранняя сенсибилизация к бытовым аллергенам (домашняя пыль) и на-

растание степени выраженности бытовой сенсибилизации с возрастом. Пыльцевая сенсибилизация выявлялась у детей уже в первые годы жизни, но встречалась, как правило, в виде наличия sIgE только к пыльце деревьев, при этом не изолированно, а в сочетании с сенсибилизацией к другим группам аллергенов (эпидермальные, бытовые, пищевые).

ВЫВОДЫ

Обнаруженные различия в уровне общего сывороточного IgE у детей, страдающих бронхиальной астмой и проживающих в районах с различным уровнем загрязнения атмосферного воздуха, говорит о возможном влиянии аэрополлютантов на состояние иммунной системы детей, важности изучения спектра и степени выраженности сенсибилизации у детей. Это является значимым как для диагностики заболевания, так и для разработки элиминационных мероприятий с целью снижения экзогенной нагрузки на организм ребенка, страдающего бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашов А.Л., Батраков Д.Ю., Колобухов П.В. Региональные особенности здоровья. В сборнике: Опыт и перспективы развития амбулаторно-поликлинической помощи взрослому и детскому населению. Материалы научно-практической конференции, посвященной 90-летию поликлиники № 37 и 80-летию детского поликлинического отделения № 12. 2008: 219–21.
2. Балашов А.Л., Попова О.В. Роль отдельных экологических факторов в формировании заболеваемости населения. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012; 14(5-2): 523–6.
3. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Шогирадзе Л.Д. Этнические и региональные особенности полового развития девочек Хакасии. В сборнике: Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». 2019: 247–8.
4. Грицинская В.Л. Анализ физического развития сельских школьников Красноярского края. В сборнике: Традиции и инновации петербургской педиатрии. Сборник трудов научно-практической конференции. Под редакцией А.С. Симаходского, В.П. Новиковой, Т.М. Первуниной, И.А. Леоновой. 2017: 205–6.
5. Грицинская В.Л. Комплексная оценка физического развития детей коренного и пришлого населения Республики Тыва. Педиатрия и детская хирургия. 2014; 2(76): 7–11.
6. Грицинская В.Л., Губернаторова Т.Ю., Пермякова Е.С., Хавкин А.И. Скрининговая оценка нутритивного статуса школьников, проживающих в различных регионах Российской Федерации. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(1): 30–4.
7. Грицинская В.Л., Новикова В.П. Физическое развитие детей Санкт-Петербурга: к дискуссии о методах оценки. Педиатр. 2019; 10(2): 33–6. DOI: 10.17816/ped10233-36.
8. Грицинская В.Л., Салчак Н.Ю., Корниенко Т.В. Региональные и этнические особенности питания и их влияние на физическое развитие дошкольников. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012; 91(6): 108–10.
9. Грицинская В.Л., Санчат Н.О., Омзар О.С. Современные тенденции роста, развития и здоровья детей и подростков Республики Тыва. Красноярск; 2009.
10. Грицинская В.Л., Сенди С.С. Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у школьников коренного и пришлого населения Республики Тыва. Хирургия. 2019; 3: 9–16.
11. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Иммуитет и атопия. Особенности у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 233–40.
12. Гурина О.П., Блинов А.Е., Тимохина В.И. и др. Состояние иммунной и эндокринной системы у детей промышленно развитого региона Ленинградской области. Медицинская иммунология. 2004; 6(3-5): 412–3.
13. Гурова М.М., Зайцева Л.Ю. Особенности антифунгальной резистентности у детей с хроническими гастродуоденитами, проживающих в регионе Курской магнитной аномалии. Проблемы медицинской микологии. 2013; 15(1): 16–9.
14. Гурова М.М., Романова Т.А. Клинико-патогенетические особенности хронических гастродуоденитов у детей в регионе курской магнитной аномалии. Вопросы детской диетологии. 2016; 14(5): 21–5. DOI: 10.20953/1727-5784-2016-5-21-25.
15. Иванова Е.Ю. Клиническая характеристика детей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на ЧАЭС. Перинатология и педиатрия. 2012; 1(49): 57.
16. Иванов Д.О., Орел В.И. Современные особенности здоровья детей мегаполиса. Медицина и организация здравоохранения. 2016; 1(1): 6–11.
17. Иванов Д.О., Шевцова К.Г. Анализ отдельных статистических показателей Северо-Западного федерального округа в аспекте младенческой смертности и мертворождения. Педиатр. 2018; 9(2): 5–15. DOI: 10.17816/PED925-15.
18. Косенкова Т.В., Маринич В.В., Брызгалова Е.В. Особенности эпидемиологии бронхиальной астмы у детей в зависимости от региона проживания в условиях промышленного центра. В сборнике: Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века. Материалы III Российской научно-практической конференции. 2011: 39–40.
19. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Турганова Е.А. и др. Аэрополлютанты как маркеры экологически зависимых заболеваний (бронхиальной астмы) у детей. В сборнике: Традиции и инновации петербургской

43. Proietti L., Spicuzza L., Polosa R. Urban air pollution at the crossroads of the allergic pandemic. *Ann Ital Med Int.* 2003; 18(2): 64–72.
44. Sram R.J., Binkova B., Dostal M. et al. Health impact of air pollution to children. *Int J Hyg Environ Health.* 2013; 216(5): 533–40. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.12.001. Epub 2013 Jan 10.
45. Veleminsky M.Jr., Hanzl M., Sram R.J. The impact of air pollution in the Southern Bohemia Region on fetuses and newborns. *Neuro Endocrinol Lett.* 2016; 37(suppl 2): 52–7.

REFERENCES

1. Balashov A.L., Batrakov D.Y., Kolobuhov P.V. Regional'nye osobennosti zdorov'ja. [Regional features of health]. V sbornike: Opyt i perspektivy razvitiya ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshhi vzrosloму i detskomu naseleniju. Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhennoj 90-letiju polikliniki № 37 i 80-letiju detskogo poliklinicheskogo otdelenija № 12. 2008: 219–21 (in Russian).
2. Balashov A.L., Popova O.V. Rol' otdel'nyh jekologicheskikh faktorov v formirovanii zabolevaemosti naselenija. [The role of individual environmental factors in the formation of the incidence of the population]. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk.* 2012; 14 (5-2): 523–6. (in Russian).
3. Gladkaja V.S., Gritsinskaya V.L., Shogiradze L.D. Jetnicheskie i regional'nye osobennosti polovogo razvitiya devochek Hakasii. [Ethnic and regional characteristics of the sexual development of girls in Khakassia]. V sbornike; Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskih gastrojenterologov Rossii i stran SNG «Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej». 2019: 247–8. (in Russian).
4. Gritsinskaya V.L. Analiz fizicheskogo razvitiya sel'skikh shkol'nikov Krasnojarskogo kraja. [Analysis of the physical development of rural schoolchildren in the Krasnoyarsk Territory]. V sbornike: Tradicii i innovacii peterburgskoj pediatrii. Sbornik trudov nauchno-prakticheskoy konferencii. Pod redakciej A.S. Simahodskogo, V.P. Novikovo, T.M. Pervuninoj, I.A. Leonovoj. 2017: 205–6. (in Russian).
5. Gritsinskaya V.L. Complex assessment of physical development of children of the indigenous and alien people of the Republic of Tyva. [Comprehensive assessment of the physical development of children of the indigenous and newcomer population of the Tyva Republic]. *Pediatrija i detskaja hirurgija.* 2014; 2 (76): 7–11. (in Russian).
6. Gritsinskaya V.L., Gubernatorova T.Y., Permjakova E.S., Havkin A.I. Skriningovaja ocenka nutritivnogo statusa shkol'nikov, prozhivajushchih v razlicnyh regionah Rossijskoj Federacii. [Screening assessment of the nutritional status of schoolchildren living in various regions of the Russian Federation]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2020; 15(1): 30–4. (in Russian).
7. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P. Fizicheskoe razvitie detej Sankt-Peterburga: k diskussii o metodah ocenki. [Physical development of St. Petersburg children: for a discussion about assessment methods]. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019; 10(2): 33–6. DOI: 10.17816/ped10233-36.
8. Gritsinskaya V.L., Salchak N.Y., Kornienko T.V. Regional'nye i jetnicheskie osobennosti pitaniya i ih vlijanie na fizicheskoe razvitie doshkol'nikov. [Regional and ethnic nutritional characteristics and their impact on the physical development of preschoolers]. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2012; 91(6): 108–10. (in Russian).
9. Gritsinskaya V.L., Sanchat N.O., Omzar O.S. Ovremennye tendencii rosta, razvitiya i zdorov'ja detej i podrostkov Respubliki Tyva. [Modern trends in the growth, development and health of children and adolescents in the Republic of Tyva]. Krasnojarsk; 2009. (in Russian).
10. Gritsinskaya V.L., Sendi S.S. Rasprostranennost' simptomov gastroezofageal'noj refljuksnoj bolezni u shkol'nikov korennoho i prishlogo naselenija Respubliki Tyva. [The prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux disease in schoolchildren of the indigenous and newcomer population of the Tuva Republic]. *Hirurgija.* 2019; 3: 9–16. (in Russian).
11. Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N. i dr. Immunitet i atopiya. Osobennosti u detej. [Immunity and atopy. Features in children]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 233–40 (in Russian).
12. Gurina O.P., Blinov A.E., Timohina V.I. i dr. Sostojanie immunnyh i jendokrinnoj sistemy u detej promyshlennogo razvitogo regiona Leningradskoj oblasti. [The state of the immune and endocrine system in children of the industrially developed region of the Leningrad region]. *Medicinskaja immunologija.* 2004; 6(3-5): 412–3. (in Russian).
13. Gurova M.M., Zaytseva L.Y. Peculiarities of antifungal resistance in children with chronic gastroduodenitis and living in Kursk magnetic anomaly region. [Features of antifungal resistance in children with chronic gastroduodenitis living in the region of the Kursk magnetic anomaly]. *Problemy medicinskoj mikologii.* 2013; 15(1): 16–9. (in Russian).
14. Gurova M.M., Romanova T.A. Clinical and pathogenetic specificities of chronic gastroduodenitis in children in the region of the Kursk magnetic anomaly. [Clinical and pathogenetic features of chronic gastroduodenitis in children in the region of the Kursk magnetic anomaly]. *Voprosy detskoj dietologii.* 2016; 14(5): 21–5. DOI: 10.20953/1727-5784-2016-5-21-25.
15. Ivanina O.Y. Clinical characteristics of children affected by radiation from the Chernobyl accident. *Perina-*

- tologija i pediatrija. [Clinical characteristics of children exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident]. 2012; 1(49): 57. (in Russian).
16. Ivanov D.O., Orel V.I. The modern features of health of children of the metropolis. [Modern features of children's health in the metropolis]. *Medicina i organizacija zdravoohraneniya*. 2016; 1(1): 6–11. (in Russian).
 17. Ivanov Dmitry O., Shevtsova Kseniia G. Analysis of selected statistical indicators of the North-Western federal district in aspect of infant mortality and stillbirths. [Analysis of selected statistical indicators of the North-western Federal District in the aspect of infant mortality and stillbirth]. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018; 9(2): 5–15. DOI: 10.17816/PED925-15. (in Russian).
 18. Kosenkova T.V., Marinich V.V., Bryzgalova E.V. Osobennosti jepidemiologii bronhial'noj astmy u detej v zavisimosti ot regiona prozhivaniya v usloviyah promyshlennogo centra. [Features of the epidemiology of bronchial asthma in children, depending on the region of residence in an industrial center]. V sbornike: *Allergicheskie i immunopatologicheskie zabolevaniya — problema XXI veka. Materialy III Rossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. 2011: 39–40. (in Russian).
 19. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Turganova E.A. i dr. Ajeropolljutanty kak markery jekologicheskij zavisimyh zabolevanij (bronhial'noj astmy) u detej. [Aeropollutants as markers of ecologically dependent diseases (bronchial asthma) in children]. V sbornike: *Tradicii i innovacii peterburgskoj pediatrii. Sbornik trudov nauchno-prakticheskoy konferencii. Pod redakciej A.S. Simahodskogo, V.P. Novikovo, T.M. Pervuninoj, I.A. Leonovoj*. 2017: 173–80. (in Russian).
 20. Kosenkova T.V., Panasenkov E.V., Legon'kova T.I. Bronhial'naja astma kak marker jekologicheskogo neblagopoluchija regiona. [Bronchial asthma as a marker of the region's ecological ill-being]. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina*. 2012; 2 (43): 82–4. (in Russian).
 21. Leonova I.A. Jefferektivnost' ocenki sostojanija zdorov'ja detej Leningradskoj oblasti pri skrining-obsledovanijah. [The effectiveness of assessing the health status of children in the Leningrad region during screening examinations]. *Jekologija cheloveka*. 2006; 3: 91. (in Russian).
 22. Leonova I.A., Homich M.M., Janushanec O.I. Sravnitel'naja ocenka patologicheskoy porazhennosti detej Leningradskoj oblasti v sem'jah razlichnyh social'nyh grupp. [Comparative assessment of the pathological affection of children of the Leningrad region in families of various social groups]. *Jekologija cheloveka*. 2006; 3: 93. (in Russian).
 23. Nesterenko Z.V., Bojcov E.V., Matalygina O.A. i dr. Osobennosti formirovaniya zdorov'ja detej i podrostkov. Fizicheskoe, polovoe i psihomotornoe razvitiye. [Features of the formation of health of children and adolescents. Physical, sexual and psychomotor development]. *Uchebno-metodicheskoe posobie po discipline «pediatrija» dlja studentov po special'nosti «stomatologija», «biofizika», «mediko-profilakticheskoe delo»*. Sankt-Peterburg. Ser. Biblioteka pediatričeskogo universiteta. 2019. (in Russian).
 24. Nesterenko Z.V., Bulatova E.M., Lagno O.V. Formirovanie novoj konceptual'noj platformy v astmologii. [Formation of a new conceptual platform in astmology]. *EAACI-2018. Pediatr*. 2019; 10(4): 103–10. DOI: 10.17816/PED104103-110 (in Russian).
 25. Nesterenko Z.V., Ivanina E.Y. Somaticheskaja patologija u detej, podvergshijsja radiacionnomu vozdejstvu v rezul'tate avarii na ChAJeS, i ih siblingov. [Somatic pathology in children exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident and their siblings]. *Ukrainskij zhurnal klinicheskoy i laboratornoj mediciny*. 2011; 6(4): 98–102. (in Russian).
 26. Panasenkov E.V., Kosenkova T.V. Faktory jekologicheskogo neblagopoluchija, vlijajushhie na formirovanie i techenie bronhial'noj astmy u detej. [Environmental factors affecting the formation and course of bronchial asthma in children]. V sbornike: *Aktual'nye voprosy ozdorovlenija detej i podrostkov s pomoshh'ju stacionarnazameshhajushhih tehnologij. sbornik rabot, posvjashchennyj 65-letiju Konsul'tativno-diagnosticskogo centra dlja detej №2*. Sankt-Peterburg; 2016: 191–203. (in Russian).
 27. Panasenkov E.V., Kosenkova T.V., Legon'kova T.I. Influence of ecologic trouble factors on bronchial asthma prevalence in children. [Influence of anthropogenic load on the course and formation of bronchial asthma in children]. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina*. 2013; 4 (49): 13–9. (in Russian).
 28. Puzyrev V.G., Shcherba E.V., Vasil'eva I.V., Bondarenko V.V. Gigienicheskaja ocenka atmosfernogo vozduha i ego vliyanie na zdorov'e detskogo i podrostkovogo naseleniya Sankt-Peterburga. [Hygienic assessment of atmospheric air and its impact on the health of children and adolescents in St. Petersburg]. *Medicina i organizacija zdravoohraneniya*. 2019; 4(4): 18–24 (in Russian).
 29. Chuchalin A.G., Abelevich M.M., Astaf'eva N.G. i dr. Nacional'naya programma "Bronhial'naja astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika". [National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention"]. Moskva: Atmosfera Publ.; 2008. (in Russian).
 30. Brauer M., Hoek G., Smit H.E. et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur. Respir. J*. 2007.
 31. Castro H.A., Cunha M.F., Mendonça G.A. et al. Effect of air pollution on lung function in schoolchildren in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2009; 43(1): 26–34.

32. Clougherty J.E., Kubzansky L.D. Traffic-related air pollution and stress: effects on asthma. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(9): A376-7; author reply A377.
33. Escamilla-Núñez M.C., Barraza-Villarreal A., Hernandez-Cadena L. et al. Traffic-related air pollution and respiratory symptoms among asthmatic children, resident in Mexico City: the EVA cohort study. *Respir Res.* 2008; 9: 74.
34. Gehring U., Wijga A.H., Hoek G. et al. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(12): 933–42. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00426-9.
35. Gern J.E., Visness C.M., Gergen P.J. et al. The Urban Environment and Childhood Asthma (URECA) birth cohort study: design, methods, and study population. *BMC Pulm Med.* 2009; 9: 17.
36. Guarnieri M., Balmes J.R. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet.* 2014; 383(9928): 1581–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60617-6.
37. Jerrett M., Shankardass K., Berhane K. et al. Traffic-related air pollution and asthma onset in children: a prospective cohort study with individual exposure measurement. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(10): 1433–8.
38. Kim D., Chen Z., Zhou L.F., Huang S.X. Air pollutants and early origins of respiratory diseases. *Chronic Dis Transl Med.* 2018; 4(2): 75–94. DOI: 10.1016/j.cdtm.2018.03.003. eCollection 2018 Jun.
39. Kim J.J., Huen K., Adams S. et al. Residential traffic and children's respiratory health. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(9): 1274–9.
40. Lindgren A., Strohm E., Montn  mery P. et al. Traffic-related air pollution associated with prevalence of asthma and COPD/chronic bronchitis. A cross-sectional study in Southern Sweden. *Int J Health Geogr.* 2009; 8: 2.
41. Oftedal B., Nystad W., Brunekreef B., Nafstad P. Long-term traffic-related exposures and asthma onset in schoolchildren in Oslo, Norway. *Environ Health Perspect.* 2009; 117(5): 839–44.
42. Olaniyan T., Jeebhay M., R      li M. et al. A prospective cohort study on ambient air pollution and respiratory morbidities including childhood asthma in adolescents from the western Cape Province: study protocol. *BMC Public Health.* 2017; 17(1): 712–25. DOI: 10.1186/s12889-017-4726-5.
43. Proietti L., Spicuzza L., Polosa R. Urban air pollution at the crossroads of the allergic pandemic. *Ann Ital Med Int.* 2003; 18(2): 64–72.
44. Sram R.J., Binkova B., Dostal M. et al. Health impact of air pollution to children. *Int J Hyg Environ Health.* 2013; 216(5): 533–40. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.12.001. Epub 2013 Jan 10.
45. Veleminsky M. Jr., Hanzl M., Sram R.J. The impact of air pollution in the Southern Bohemia Region on fetuses and newborns. *Neuro Endocrinol Lett.* 2016; 37(suppl 2): 52–7.

ОЖИРЕНИЕ И ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА. НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ

© Мария Ильинична Медяник¹, Алевтина Алексеевна Похлебкина^{1,2},
Евгения Борисовна Мильнер²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Многопрофильная клиника «Скандинавия». Общество с ограниченной ответственностью

«АВА-ПЕТЕР». 191186, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 22-24, лит. А, пом. 50-н

Контактная информация: Алевтина Алексеевна Похлебкина — лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии научно-исследовательского центра, врач-педиатр.

E-mail: apohlebkina@mail.ru. ORCID 0000-0003-0767-6698

Поступила: 31.03.2021

Одобрена: 20.04.2021

Принята к печати: 18.06.2021

РЕЗЮМЕ. Ожирение является проблемой здравоохранения во всем мире, и его распространенность неуклонно и резко растет. У пациентов с ожирением гораздо больше, чем у лиц с нормальным весом, выше вероятность приобретения дислипидемии, повышенного кровяного давления и нарушения метаболизма глюкозы, что значительно повышает риск сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Ожирение и заболевания щитовидной железы являются распространенными состояниями и часто встречаются у одного и того же человека. Наряду со случайной ассоциацией была выдвинута гипотеза о прямой связи между заболеванием щитовидной железы и ожирением. Гормон щитовидной железы является важным фактором, определяющим затраты энергии, и способствует регуляции аппетита. Непрерывное взаимодействие между гормоном щитовидной железы и регуляторными механизмами, локализованными в жировой ткани и головном мозге, важно для контроля массы тела человека и поддержания оптимального энергетического баланса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; ожирение; инсулинорезистентность; дети.

OBESITY AND THE THYROID GLAND. SOME MECHANISMS OF INTERCONNECTION

© Maria I. Medyanik¹, Alevtina A. Pokhlebkina^{1,2}, Evgeniya B. Milner²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Multidisciplinary clinic "Scandinavia". Limited Liability Company "AVA-PETER".

191186, Saint-Petersburg, Nevsky pr., 22-24, letter A, pom. 50-n

Contact information: Alevtina A. Pokhlebkina — research laboratory assistant, laboratory of medical and social problems in pediatrics, research center, pediatrician. E-mail: apohlebkina@mail.ru. ORCID 0000-0003-0767-6698

Received: 31.03.2021

Revised: 20.04.2021

Accepted: 18.06.2021

SUMMARY. Childhood obesity is a global health problem, and its prevalence is growing steadily and rapidly around the world. Obese patients are much more likely than normal-weight children to develop dyslipidemia, high blood pressure and impaired glucose metabolism, which significantly increases the risk of cardiovascular and metabolic diseases. Obesity and thyroid disease are

common conditions and often occur in the same person. Along with a random association, a hypothesis was put forward about a direct link between the thyroid disease and obesity. Thyroid hormone is an important determinant of energy expenditure and aids in appetite regulation. The continuous interaction between thyroid hormone and regulatory mechanisms localized in adipose tissue and the brain is important for controlling a person's body weight and maintaining an optimal energy balance.

KEY WORDS: thyroid gland; obesity; insulin resistance; childrens.

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность является сегодня одной из важнейших проблем медицины [8, 32]. Ожирение, сахарный диабет 2-го типа (T2DM) и заболевания щитовидной железы — яркий пример коморбидной патологии, т.к. часто присутствуют у одного и того же человека [6, 7, 30, 40, 44, 71, 76]. Ожирение — это хроническое заболевание, распространенность которого растет среди взрослых, подростков и детей и в настоящее время считается глобальной эпидемией [4, 10, 20, 21, 49, 52]. С ожирением связан значительный рост частоты сахарного диабета, гипертензии, дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, апноэ во сне, заболеваний желудочно-кишечного тракта [1, 2, 15, 16, 18, 20, 62, 65]. Ожирение также связано с повышенным риском развития некоторых злокачественных новообразований, включая рак молочной железы и шейки матки, толстой кишки, прямой кишки и печени [54, 57, 77].

В качестве причинно-следственных связей между ожирением и развитием рака были предложены как гиперинсулинемия, так и гиперлептинемия, которые связаны с метаболическим синдромом и резистентностью к инсулину [61, 67, 72]. Существует несколько доказательств связи инсулинорезистентности с пролиферацией клеток щитовидной железы и дифференцированным раком щитовидной железы, хотя этот вид рака изучен в меньшей степени, чем другие виды [36, 68, 82].

АССОЦИАЦИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ/ ГИПЕРИНСУЛИНИЕМия И ПОВЫШЕННЫЙ РИСК УЗЛОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Инсулин, анаболический гормон, выделяется в основном после приема пищи и отвечает за хранение поглощенной энергии в виде гликогена в печени и триглицеридов в жировой ткани. Помимо этих метаболических эффектов, инсулин также стимулирует репликацию клеток и оказывает антиапоптотическое

действие, что приводит к клеточной пролиферации и гиперплазии тканей [79]. Система инсулин/IGF (инсулиноподобный фактор роста) состоит из трех лигандов (инсулин, IGF-1 и IGF-2), трех рецепторов тирозинкиназы (рецептор инсулина, рецептор IGF-1 и рецептор маннозы-6 фосфата IGF-2) и шести IGF-связывающих белков (IGFBP-1-6), которые регулируют период полураспада и биологическую активность IGF, в то время как инсулин циркулирует в свободной форме [56, 73]. Система IGF играет важную роль в регулировании нормального развития и роста щитовидной железы и, по-видимому, участвует в гиперплазии клеток щитовидной железы [73]. Инсулин и IGF-1R экспрессируются в клетках щитовидной железы, а также линии клеток аденомы могут синтезировать IGF-1, что стимулирует рост клеток аутокринным путем [51]. У пациентов с инсулинорезистентностью гиперинсулинемия может повысить биодоступность IGF-1 и IGF-2 путем подавления производства IGFBP-1 и IGFBP-2 в печени [50]. Повышение биодоступности IGF может способствовать пролиферации клеток щитовидной железы, действующей через IGF-1R [73].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что распространение узловых заболеваний щитовидной железы в районах с достаточным содержанием йода связано с увеличением распространенности ожирения и инсулинорезистентности [81]. Так, в исследовании [39] была установлена связь инсулинорезистентности с узловыми заболеваниями щитовидной железы. В исследовании приняли участие 278 пациентов с метаболическим синдромом и 261 пациент без метаболического синдрома, были оценены уровни ТТГ, $T_{4св}$ и $T_{3св}$, индекс НОМА-IR, УЗИ щитовидной железы и ТАБ (тонкоигольная биопсия) при узлах более 1 см. Согласно полученным результатам объем щитовидной железы был значительно выше у пациентов с метаболическим синдромом, чем в контрольной группе. Процент пациентов с узлами щитовидной железы также был значительно выше у пациентов с метаболическим синдромом.

В другом исследовании [83] были проанализированы ультразвуковые характеристики щитовидной железы 81 пациента с липодистрофией и 11 с мутациями инсулиновых рецепторов (INSR). Распространенность узлов щитовидной железы была значительно выше у детей с инсулинорезистентностью, не было разницы между пациентами с липодистрофией и пациентами с INSR. Объем щитовидной железы с поправкой на площадь тела также был больше у гомозигот с INSR по сравнению с гетерозиготами и липодистрофией соответственно.

В поперечном исследовании Ch. Javier и соавт. [43] приняли участие 50 детей в возрасте от 2 до 14 лет с избыточной массой тела или ожирением. Были проанализированы следующие переменные: вес, рост, индекс массы тела (BMI), черный акантоз, уровень глюкозы в крови натощак, инсулин, индекс НОМА, общий холестерин, триглицериды, трансаминазы печени, ТТГ, T_{4cv} , микросомальные антитела, антитела к тиреоглобулину и УЗИ щитовидной железы. В 90% случаев имелась инсулинорезистентность с гиперинсулинемией и неоднородность ультразвуковых исследований щитовидной железы: наличие узлов щитовидной железы или ее анатомические изменения. Из всех УЗИ щитовидной железы узлы были обнаружены в 5 случаях (9,8%); кисты в 2 случаях (40%), узлы щитовидной железы также в 2 случаях (40%), псевдоузлы в 1 случае (20%). Из этих пациентов у 80% был гиперинсулинизм.

Таким образом, продемонстрирована прямая взаимосвязь между ожирением и уровнем инсулина, что приводит к более высокому проценту морфологических изменений в щитовидной железе [27].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛЕПТИН — ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Лептин (гормон, вырабатываемый адипоцитами) является долгосрочным регулятором массы тела, действуя путем ингибирования потребления пищи и стимулирования как энергозатрат, так и двигательной активности [34, 48, 70]. Лептиновые рецепторы (Lep-Rb) экспрессируются в основном в центральной нервной системе (ЦНС), но также и в периферических органах, таких как легкие, поджелудочная железа, а также кроветворные и иммунные клетки [42, 55]. Во время голодания характерно падение циркулирующего уровня лептина вследствие уменьшения жировой массы. Понижение регулирования оси гипо-

таламус–гипофиз–щитовидная железа, опосредованное низким уровнем лептина, может сыграть свою роль в этом процессе адаптации [35, 70]. В совокупности эти данные подтверждают мнение о том, что снижение уровня лептина в сыворотке крови действует как периферический сигнал, способный непосредственно ингибировать ось гипоталамуса, гипофиза и щитовидной железы. Большое количество исследований показало взаимосвязь между дисфункцией щитовидной железы и циркулирующими уровнями лептина, но данные результаты были весьма противоречивы [46, 47].

Считается, что уровень лептина повышается, а адипонектина снижается у лиц с ожирением; существует прямая корреляция между T_{4cv} и адипонектином [84]. Именно поэтому одним из возможных объяснений низкого уровня T_{4cv} у людей с ожирением по сравнению с испытуемыми без ожирения является снижение уровня адипонектина, которое, как предполагается, связано с увеличением уровня лептина [26].

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ИНСУЛИНУ И BMI

Помимо роста ожирения, в мире также значительно увеличивается число больных с поражением щитовидной железы, что связывают с экологическими причинами [3, 11, 14, 19, 74]. Заболевания щитовидной железы ассоциированы как с патологией желудка, печени, почек, аллергическими заболеваниями [5, 17, 23, 25, 28, 29, 31, 33, 63], так и с ожирением [38, 40, 59]. Нарушения функции щитовидной железы влияют на массу тела человека несколькими способами, и гипотиреоз традиционно является фактором увеличения массы тела за счет нарушения обмена веществ, удержания воды, снижения липолиза [70]. Тем не менее различные исследования показали, что уровень ТТГ изменяется после увеличения массы тела, развития ожирения и инсулинорезистентности, независимо от гипотиреоза [53, 65].

Исследования детских популяций показывают, что ожирение связано с умеренно повышенным уровнем ТТГ в сочетании с нормальным или слегка повышенным уровнем T_{4cv} и/или T_{3cv} [69, 80]. В целом этот гормональный профиль наблюдается у 7–23% детей, страдающих ожирением [64]. Аналогичные данные, указывающие на более высокую распространенность повышенного ТТГ сыворотки кро-

ви, были обнаружены как в европейской, так и в североамериканской популяции, когда сравнивались дети, страдающие ожирением, с контрольной группой детей с нормальным весом [70]. Вопрос о том, является ли повышенный уровень ТТГ в сыворотке крови при детском ожирении адаптивным явлением, направленным на увеличение скорости метаболизма в попытке предотвратить дальнейшее увеличение массы тела, или указывает на субклинический гипотиреоз, или это может быть устойчивость к гормонам щитовидной железы, все еще обсуждается.

У значительной доли подростков с избыточной массой тела и ожирением также может развиваться метаболический синдром, характеризующийся инсулинорезистентностью и дислипидемией, а уровни ТТГ в нормальном диапазоне коррелируют с показателями резистентности к инсулину, оцененными с помощью индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и уровнями триглицеридов в сыворотке крови (TG) [78].

В исследовании [66], проведенном в Мешехе, приняли участие 52 пациента с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30$), 38 пациентов без ожирения ($\text{ИМТ} < 25$) составили контрольную группу. Были взяты образцы крови для измерения уровня глюкозы в плазме крови, инсулина, ТТГ и свободного T_4 , также было выполнено сонографическое исследование щитовидной железы. В данном исследовании были обнаружены значительно более высокий объем щитовидной железы и более низкие уровни свободного T_4 у лиц с ожирением. Однако различия в уровне ТТГ между двумя группами (с ожирением и без него) не было.

В другом исследовании [37] принял участие 581 пациент с ожирением. Оценивали уровни ТТГ, $T_{4\text{св}}$, индекс НОМА, ВМІ. У всех пациентов значения ТТГ постепенно увеличивались в зависимости от тяжести ожирения и положительно коррелировали с индексом массы тела. У пациентов с инсулинорезистентностью отмечались более высокие уровни ТТГ ($p=0,03$) и более низкие уровни $T_{4\text{св}}$ ($p<0,001$), по сравнению с пациентами с нормальной чувствительностью к инсулину.

Исследование NHANES 2007–2008 гг. (Национальное обследование состояния здоровья и питания в США) [41] включало 1623 мужчины и 1491 женщину в возрасте от 20 лет и старше, не имеющих в анамнезе заболеваний щитовидной железы или печени, почечной недостаточности, диабета или использования рецептурных лекарств, изменяющих функ-

цию щитовидной железы. Оценивались уровни ТТГ, $T_{4\text{св}}$, $T_{3\text{св}}$, ВМІ. Данное исследование показало положительную корреляцию между ВМІ, ТТГ и $T_{3\text{св}}$, однако между ВМІ и $T_{4\text{св}}$ корреляции обнаружено не было.

В работе N. Manji и соавт. [58] также не было показано никакой связи между уровнем ТТГ в сыворотке крови, концентрацией свободного T_4 и ВМІ. Не было также никакой разницы в уровне ТТГ в сыворотке крови и $T_{4\text{св}}$ между исследуемыми с нормальной массой тела и лицами с ожирением.

Различия результатов, полученных в вышеуказанных исследованиях, можно объяснить включением пациентов с различными генетическими особенностями, различной степенью ожирения (т.е. пациентов с более низкой степенью избыточной массы тела и пациентов с тяжелым ожирением), возрастом. На результат также могут повлиять достаточное получение йода, курение и другие факторы, неизвестные в данный момент [70].

Несомненно, генетические факторы способствуют развитию как аутоиммунного тиреоидита, так и предрасположенности к ожирению. Однако эти заболевания возникают в результате взаимодействия между генетическим профилем группы риска и факторами риска окружающей среды. В настоящее время для определения роли конкретных генов и их генетических вариантов в предрасположенности к многофакторным заболеваниям, включая аутоиммунные заболевания щитовидной железы и ожирение, используются молекулярные методы. Молекулярные подходы включают анализ вариантов последовательностей, анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах-кандидатах и исследования GWA (полногеномная ассоциация), которые связывают признаки ДНК с конкретными патологическими состояниями [45, 60].

Еще одним фактором, объединяющим патологию щитовидной железы и ожирение, может быть состояние кишечной микробиоты. Большое количество работ посвящено роли микробиоты в генезе ожирения [9, 13, 22, 24, 75]. Существуют также единичные исследования нарушения кишечной микробиоты при аутоиммунном тиреоидите [12]. Точная триггерная роль микробиоты для тиреоидной патологии не установлена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постоянное взаимодействие между щитовидной железой и жировой тканью важно для

контроля массы тела человека и поддержания оптимального энергетического баланса. Дисфункция щитовидной железы может повлиять на это равновесие и всегда требует надлежащего лечения. Вопрос о том, играет ли ожирение патогенную роль в заболевании щитовидной железы или имеются общие механизмы патогенеза этих заболеваний, остается предметом исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешина Е.И., Ахметов И.И., Барышникова Н.В. и др. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей. СПб.: СпецЛит; 2016: 302.
2. Алешина Е.И., Комиссарова М.Ю., Новикова В.П., Калинина Е.Ю. Особенности хронического гастродуоденита у детей с сопутствующим ожирением I–II степени. Врач-аспирант. 2012; 51(2): 257–65.
3. Балашов А.Л., Попова О.В. Роль отдельных экологических факторов в формировании заболеваемости населения. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012; 14(2): 523–6.
4. Василевский Д., Баландов С., Анисимова К., Давлетбаева Л. Ожирение — социально значимая медицинская проблема современности. Russian Biomedical Research. 2019; 4(3): 29–33.
5. Губонина И.В., Струков Е.Л., Новикова В.П. Коллоидная стабильность желчи у детей с хроническим гастродуоденитом в сочетании с патологией щитовидной железы. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2000; 1-2: 27.
6. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Дисфункция щитовидной железы при ожирении у детей. В сборнике: Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний Сборник материалов XII Российского Форума. 2018: 19–21.
7. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Тиреоидный статус у детей, страдающих ожирением. В сборнике: VIII Апрельские чтения памяти профессора М.В. Пиккель, материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Пиккель М.В. 2020: 40–3.
8. Гурова М.М., Новикова В.П. Значение индекса коморбидности в оценке особенностей течения хронического гастродуоденита у детей. Вопросы детской диетологии. 2016; 14(2): 74–5.
9. Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Состояние кишечной микробиоты и клинко-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7 (3): 4–10.
10. Гурова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе. Вопросы детской диетологии. 2014;12(3): 36–45.
11. Дрыгина Л.Б., Алкутова Н.А., Струков Е.Л. Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Клиническая лабораторная диагностика. 1999; 7: 34–5.
12. Земскова Е.А., Струков Е.Л., Мельникова И.Ю. и др. Избыточный рост *Eubacterium lentum* в пристеночной кишечной микрофлоре как фактор риска развития аутоиммунного тиреоидита у детей. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012; 4 (4): 73–7.
13. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(5): 116–25.
14. Ковалева Г.А., Барашева О.В., Шумилова Л.В. и др. Распространенность тиреоидной патологии среди детей и подростков в условиях промышленного города. Омский научный вестник. 2008; 1(65): 18–23.
15. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1(185): 4–52.
16. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, 2-я версия. Терапия. 2017; 3(13): 6–23.
17. Листопадова А.П., Земскова Е.А., Замятина Ю.Е. и др. Тиреоидный статус у детей с хроническим гастродуоденитом и сопутствующими атоническими заболеваниями. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 7 (155): 151–4.
18. Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. Под ред. Новиковой В.П., Гуровой М.М., Алешинной Е.И. СПб.: СпецЛит; 2018.
19. Никитина Т.Е., Шитц Х.А., Ковалева Г.А., Барашева О.В. Анализ мониторинга йоддефицитных заболеваний в г. Омске. Мать и дитя в Кузбассе. 2004; 3(18): 30–4.
20. Новикова В.П., Калашникова В.А. Ожирение у детей — мультидисциплинарная проблема. В кн: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 493–8.
21. Новикова В.П., Калашникова В.А. Определение, классификации и критерии диагностики ожирения у детей. В кн: Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей. СПб.: СпецЛит; 2018: 14–9.
22. Новикова В.П., Альмухаметова А.А., Юдинцева О.С., Хавкин А.И. Микробиоценоз кожи у детей

- с ожирением. Вопросы детской диетологии. 2020;18 (1): 42–7.
23. Новикова В.П., Бубнова Е.А. Хронический гастрит и заболевания щитовидной железы у детей. Детская медицина Северо-Запада. 2012; 3 (1):75–84.
 24. Новикова В.П., Гурова М.М., Хавкин А.И. и др. Микробиота кишечника и ожирение. В книге: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. М.; 2020: 337–48.
 25. Новикова В.П., Юрьев В.В., Ткаченко Е.П. и др. Хронический гастрит у детей с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 4: 40–3.
 26. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. Педиатр. 2019; 10(2): 83–7.
 27. Похлебкина А.А. Состояние щитовидной железы у детей с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом I типа. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018: 88–96.
 28. Смирнова М.М., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В., Гурина О.П. Тиреоидный статус у детей с гормоночувствительным нефротическим синдромом. Нефрология. 2011; 15 (3): 51–5.
 29. Смирнова М.М., Савенкова Н.Д., Тыртова Л.В., Гурина О.П. Частота аутоиммунного тиреоидита у детей с различными вариантами гломерулонефрита. Педиатр. 2012; 3(3): 37–41.
 30. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. Санкт-Петербург: ЭЛБИ; 2004.
 31. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Коморбидность при заболеваниях щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у подростков. В сборнике: Сборник трудов III Научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения». 2019: 266–72.
 32. Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П. Применение индекса коморбидности для оценки влияния сочетанной патологии на характер течения хронического гастродуоденита у подростков Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97(6): 19–25.
 33. Хавкин А.И., Земскова Е.А., Комарова О.Н. Клинико-инструментальные особенности сочетанных поражений щитовидной железы и желудка у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 1(149): Ожирение — это хроническое заболевание –73.
 34. Хавкин А.И., Колосова А.Д., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение лептина в педиатрии. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(4): 69–74.
 35. Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Кирьянова Д.Р., Ерина М.Ю. Закономерности развития нарушений жирового обмена у пациентов с гипоталамическим синдромом при разной степени половозрелости организма. Медицина: теория и практика. 2020; 5(2): 29–37.
 36. Alptekin Gursoy. Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance. Med Hypotheses. 2010; 74(1): 35–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.08.021. Epub 2009 Aug 31.
 37. Ambrosi B., Masserini B., Iorio L. et al. Relationship of thyroid function with body mass index and insulin-resistance in euthyroid obese subjects. J Endocrinol Invest 2010; 33(9): 640–3. DOI: 10.1007/BF0334666.
 38. Amouzegar A., Kazemian E., Abdi H. et al. Abdominal obesity phenotypes and incidence of thyroid autoimmunity: a 9-year follow-up. Endocrine Research. 2020; 45(3): 202–9. DOI: 10.1080/07435800.2020.1749847.
 39. Ayturk S., Gursoy A., Kut A. et al. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. Eur. J. Endocrinol. 2009; 61: 599–605. DOI: 10.1530/EJE-09-0410.
 40. Baranowska-Bik A., Bik W. The Association of Obesity with Autoimmune Thyroiditis and Thyroid Function-Possible Mechanisms of Bilateral Interaction. Int J Endocrinol. 2020; 2020: 8894792. DOI: 10.1155/2020/8894792
 41. Cari M. Kitahara, Elizabeth A. Platz, Paul W. Ladenson et al. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. PLoS One. 2012; 7(4): e34979. DOI: 10.1371/journal.pone.0034979. Epub 2012 Apr 12.
 42. Ceccarini G., Flavell R.R., Butelman E.R. et al. PET imaging of leptin biodistribution and metabolism in rodents and primates. Cell Metabolism. 2009; 10: 148–59.
 43. Chiarpenello Javier, Parma Ricardo, Carretto Hugo et al. To Assess the Relationship between Hyper-insulinism and Thyroid Nodules in Children with Overweight and Obesity. Endocrinol Metab Synd. 2015; 4: 3.
 44. Duntas L.H., Orgiazzi J., Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 75: 1–9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x.
 45. Fathima N., Narne P., Ishaq M. Association and gene-gene interaction analyses for polymorphic variants in CTLA-4 and FOXP3 genes: role in susceptibility to autoimmune thyroid disease. Endocrine. 2019; 64(3): 591–604. DOI: 10.1007/s12020-019-01859-3.
 46. Feldt-Rasmussen U. Thyroid and leptin. Thyroid. 2007; 17: 413–9.

47. Duntas L.H., Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multi-fold role of leptin. *Thyroid*. 2013; 23: 646–53.
48. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998; 395: 763–770.
49. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of obesity among schoolchildren in St. Petersburg. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(S3): A366.
50. Ittermann T., Markus M.R., Schipf S. et al. Metformin inhibits goitrogenous effects of type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 169: 9–15. DOI: 10.1530/EJE-13-0101.
51. Jaffe R.B. Mitogenic action, regulation, and localization of insulin-like growth factors in the human fetal adrenal gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76: 968–76.
52. James P.T. Obesity: The worldwide epidemic. *Clinics in Dermatology*. 2004; 22: 276–80.
53. Kitahara C.M., Platz E.A., Ladenson P.W. et al. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. *PLoS ONE*. 2012; 7: e34979. DOI: 10.1371/journal.pone.0034979.
54. Lee M.Y., Lin K.D., Hsiao P.J., Shin S.J. The association of diabetes mellitus with liver, colon, lung, and prostate cancer is independent of hypertension, hyperlipidemia, and gout in Taiwanese patients. *Metabolism*. 2012; 61(2): 242–9.
55. López M., Alvarez C.V., Nogueiras R., Diéguez C. Energy balance regulation by thyroid hormones at central level. *Trends in Molecular Medicine* 2013; 19: 418–27.
56. Malaguarnera R., Frasca F., Garozzo A. et al. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 766–74. DOI: 10.1210/jc.2010-1255.
57. Malaquarnera R., Morcavallo A., Belfiore A. The insulin and IGF-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. *J. Oncol.* 2012; 2012. DOI: 10.1155/2012/635614.
58. Manji N., Boelaert K., Sheppard M. C. et al. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(2): 125–8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02433. x.
59. Mullur R., Liu Y.-Y., Brent G. A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews*. 2014; 94(2): 355–82. DOI: 10.1152/physrev.00030.2013.
60. Navarro E., Funtikova A. N., Fto M., Schroeder H. Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? *Molecular Nutrition & Food Research*. 2015; 59(1): 75–93. DOI: 10.1002/mnfr.201400521
61. Noto H., Tsujimoto T., Sasazuki T., Noda M. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2011; 17(4): 616–28.
62. Novikova V.P., Gurova M.M., Gurina O.P. et al. Markers of endothelial dysfunction sVCAM-1, VEGF and metabolic status in obese adolescents *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(S3): A118–A119.
63. Novikova V.P., Iur'ev V.V., Tkachenko E.I. et al. Chronic gastritis in children with concomitant diseases of the thyroid gland. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; 7: 40–3, 114.
64. Pacifico L., Anania C., Ferraro F. et al. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clinica Chimica Acta*. 2012; 413: 396–405.
65. Paolo Marzullo, Chiara Mele, Stefania Mai et al. The impact of the metabolic phenotype on thyroid function in obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2016; 8(1): 59.
66. Parvin Layegh, Abbas Asadi, Ali Jangjoo et al. Comparison of thyroid volume, TSH, free t4 and the prevalence of thyroid nodules in obese and non-obese subjects and correlation of these parameters with insulin resistance status. *Caspian J Intern Med*. 2020; 11(3): 278–82.
67. Patricia Borges dos Santos, Larissa Nascimento Gertrudes, Flavia Lucia Conceição et al. Effects of Metformin on TSH Levels and Benign Nodular Goiter Volume in Patients Without Insulin Resistance or Iodine Insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 465.
68. Paulus Y.M., Riedel E.R., Sabra M.M. et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with newly evaluated papillary thyroid cancer. *Thyroid Res*. 2014; 7(1): 7.
69. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Current Opinion in Pediatrics* 2011; 23: 415–20.
70. Santini F., Marzullo P., Rotondi M. et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171: R137–R152. DOI: 10.1530/EJE-14-0067.
71. Song R.H., Wang B., Yao Q.M. et al. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2019; 10: 2349. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02349.
72. Tanaka K., Tsuji I., Tamakoshi A. et al. Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Diabetes mellitus and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2014; 44(10): 986–99.
73. Tsatsoulis A. The Role of Insulin Resistance/Hyperinsulinism on the Rising Trend of Thyroid and Adrenal Nodular Disease in the Current Environment. *J Clin Med*. 2018; 7(3): 37. DOI: 10.3390/jcm7030037.
74. Vanderpump M. P. J. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*. 2011; 99(1): 39–51. DOI: 10.1093/bmb/ldr

75. Vorontsov P.V., Gurova M.M., Novikova V.P., Procopeva N.E. Proatherogenic composition of intestinal microbiota in overweight and obese children. *Obesity Facts*. 2019; 12(S1): 193.
76. Unuvar T., Anik A., Catli G. et al. Isolated hyperthyrotropinemia in childhood obesity and its relationship with metabolic parameters. *J Endocrinol Invest*. 2014; 37: 799–804.
77. Weiderpass E., Gridley G., Persson I. et al. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer*. 1997; 71(3): 360–3.
78. Weiss R., Dziura J., Burgert T.S. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2362–74.
79. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005; 26(2): 19–39.
80. Wolters B., Lass N., Reinehr T. TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168: 323–9.
81. Yasemin Aydopan, Mustafa Altay, Oktay Linsal et al. An assessment of the relationship between thyroid nodule characteristics, insulin resistance and arterial stiffness in euthyroid nodular goiter. *Endocrine*. 2018; 62(2): 440–7. DOI: 10.1007/s12020-018-1701-6. Epub 2018 Aug 6.
82. Yeo Y., Ma S.H., Hwang Y. et al. Diabetes mellitus and risk of thyroid cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(6): e98135.
83. Yevgeniya S. Kushchayeva, Sergiy V. Kushchayev, Megan Startzell et al. Thyroid Abnormalities in Patients with extreme Insulin resistance syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(6): 2216–28. Published online 2019 Jan 16. DOI: 10.1210/jc.2018-02289.
84. Zimmermann-Belsing T., Brabant G., Holst J.J., Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149: 257–71.
4. Vasilevskij D., Balandov S., Anisimova K., Davletbaeva L. Ozhirenie — social'no znachimaya medicinskaya problema sovremennosti. [Obesity is a socially significant medical problem of our time]. *Russian Biomedical Research*. 2019; 4(3): 29–33. (in Russian)
5. Gubonina I.V., Strukov E.L., Novikova V.P. Kolloidnaya stabil'nost' zhelchi u detej s hronicheskim gastroduodenitom v sochetanii s patologiej shchitovidnoj zhelezy. [Colloidal stability of bile in children with chronic gastroduodenitis in combination with thyroid pathology]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2000; 1–2: 27. (in Russian)
6. Gurina O.P., Blinov A.E., Varlamova O.N. i dr. Disfunkciya shchitovidnoj zhelezy pri ozhireнии u detej. [Thyroid dysfunction in obesity in children]. V sbornike: Zdorov'e detej. Sovremennaya strategiya profilaktiki i terapii vedushchih zabolevanij Sbornik materialov XII Rossijskogo Forum. 2018: 19–21. (in Russian)
7. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N. Tireoidnyj status u detej, stradayushchih ozhireniem. [Thyroid status in obese children]. V sbornike: VIII Aprel'skie chteniya pamyati professora m.v. pikkel' materialy mezhr regional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj pamyati professora Pikkel' M.V. 2020: 40–3. (in Russian)
8. Gurova M.M., Novikova V.P. Znachenie indeksa komorbidnosti v ocenke osobennostej techeniya hronicheskogo gastroduodenita u detej. [The value of the comorbidity index in assessing the characteristics of the course of chronic gastroduodenitis in children]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2016; 14 (2) 74–5. (in Russian)
9. Gurova M.M., Novikova V.P., Havkin A.I. Sostoyanie kishhechnoj mikrobioty i kliniko-metabolicheskie osobennosti u detej s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem. [The state of the intestinal microbiota and clinical and metabolic characteristics in children with overweight and obesity]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2018; 7(3): 4–10. (in Russian)
10. Gurova M.M. Epidemiologiya ozhireniya u detej na sovremennom etape. [Epidemiology of obesity in children at the present stage]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2014; 12(3): 36–45. (in Russian)
11. Drygina L.B., Alkutova N.A., Strukov E.L. Laboratornaya diagnostika autoimunnyh zabolevanij shchitovidnoj zhelezy u likvidatorov posledstvij avarii na Chernobyl'skoj AES. [Laboratory diagnostics of autoimmune thyroid diseases in liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1999; 7: 34–5. (in Russian)

REFERENCES

1. Aleshina E.I., Ahmetov I.I., Baryshnikova N.V. i dr. Zheludochno-kishhechnyj trakt i ozhirenie u detej. [Gastrointestinal tract and obesity in children]. Sankt-Peterburg. SpecLit Publ. 2016: 302. (in Russian)
2. Aleshina E.I., Komissarova M.Yu., Novikova V.P., Kalinina E.Yu. Osobennosti hronicheskogo gastroduodenita u detej s soputstvuyushchim ozhireniem I–II stepeni. [Features of chronic gastroduodenitis in children with concomitant I–II degree obesity]. *Vrach-aspirant*. 2012; 51(2): 257–65. (in Russian)
3. Balashov A.L., Popova O.V. Rol' ot del'nyh ekologicheskikh faktorov v formirovanii zabolevaemosti naseleniya. [The role of individual environmental

12. Zemskova E.A., Strukov E.L., Mel'nikova I.Yu. i dr. Izbytochnyj rost Eubacterium lentum v pristenochnoj kishečnoj mikroflоре kak faktor riska razvitiya autoimmunnogo tireoidita u detej. [Excessive growth of Eubacterium lentum in the parietal intestinal microflora as a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis in children]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2012; 4 (4):73–7. (in Russian)
13. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Havkin A.I. i dr. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti dieticheskoy korrekcii. [Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2020; 65 (5): 116–25. (in Russian)
14. Kovaleva G.A., Barasheva O.V., Shumilova L.V. i dr. Rasprostranennost' tireoidnoj patologii sredi detej i podrostkov v usloviyah promyshlennogo goroda. [Prevalence of thyroid pathology among children and adolescents in an industrial city]. Omskij nauchnyj vestnik. 2008; 1(65): 18–23. (in Russian)
15. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. i dr. Nealkogol'naya zhировaya bolezнь pecheni u vzroslyh: klinika, diagnostika, lechenie.rekomendacii dlya terapevtov, tret'ya versiya. [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinical picture, diagnosis, treatment. Guidelines for therapists, third version]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021; 1(185): 4–52. (in Russian)
16. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V. i dr. Nealkogol'naya zhировaya bolezнь pecheni: klinika, diagnostika, lechenie. [Non-alcoholic fatty liver disease: clinical picture, diagnosis, treatment]. Rekomendacii dlya terapevtov, 2-ya versiya. Terapiya. 2017; 3(13): 6–23. (in Russian)
17. Listopadova A.P., Zemskova E.A., Zamyatina Yu.E. i dr. Tireoidnyj status u detej s hronicheskim gastroduodenitom i soputstvuyushchimi atopicheskimi zabolevaniyami. [Thyroid status in children with chronic gastroduodenitis and concomitant atopic diseases]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 7 (155): 151–4. (in Russian)
18. Mul'tidistsiplinarnyye problemy ozhireniya u detej. [Multidisciplinary problems of obesity in children]. Pod red. Novikovoy V.P., Gurovoy M.M., Aleshinoy E.I. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018. (in Russian)
19. Nikitina T.E., Shitc H.A., Kovaleva G.A., Barasheva O.V. Analiz monitoringa joddefitsitnyh zabolevanij v g. Omske. [Analysis of monitoring of iodine deficiency diseases in Omsk]. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2004; 3(18): 30–4. (in Russian)
20. Novikova V. P., Kalashnikova V. A. Ozhirenie u detej — mul'tidisciplinarnaya problema. [Obesity in children is a multidisciplinary problem]. V kn: Mul'tidisciplinarnyye problemy ozhireniya u detej. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 493–8. (in Russian)
21. Novikova V.P., Kalashnikova V.A. Opredelenie, klassifikacii i kriterii diagnostiki ozhireniya u detej. [Definition, classification and diagnostic criteria for obesity in children]. V kn: Mul'tidisciplinarnyye problemy ozhireniya u detej. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2018: 14–9. (in Russian)
22. Novikova V.P., Al'muhametova A.A., Yudinetsa O.S., Havkin A.I. Mikrobiocenoz kozhi u detej s ozhireniem. [Skin microbiocenosis in obese children]. Voprosy detskoj dietologii. 2020; 18(1): 42–7. (in Russian)
23. Novikova V.P., Bubnova E.A. Hronicheskij gastrit i zabolevaniya shchitovidnoj zhelezy u detej. [Chronic gastritis and thyroid disease in children]. Detskaya medicina Severo-Zapada. 2012; 3(1): 75–84. (in Russian)
24. Novikova V.P., Gurova M.M., Khavkin A.I. i dr. Mikrobiota kishechnika i ozhireniye. [Gut microbiota and obesity]. V knige: Kishechnaya mikrobiota u detej: norma, narusheniya, korrektsiya. Pod redaktsiyey S.V. Bel'mera i A.I. Khavkina. Moskva; 2020: 337–48. (in Russian)
25. Novikova V.P., Yur'ev V.V., Tkachenko E.P. i dr. Hronicheskij gastrit u detej s soputstvuyushchimi zabolevaniyami shchitovidnoj zhelezy. [Chronic gastritis in children with concomitant thyroid diseases]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2003; 4: 40–3. (in Russian)
26. Petrenko Yu.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. Biologicheskaya i patofiziologicheskaya znachimost' adiponektina. [Biological and pathophysiological significance of adiponectin]. Pediatr. 2019; 10(2): 83–7. (in Russian)
27. Pohlebkina A.A. Sostoyanie shchitovidnoj zhelezy u detej s narusheniem tolerantnosti k glyukoze i saharnym diabetom I tipa. [The state of the thyroid gland in children with impaired glucose tolerance and type I diabetes mellitus]. V sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detej. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii. Sbornik trudov. 2018: 88–6. (in Russian)
28. Smirnova M.M., Savenkova N.D., Tyrtova L.V., Gurina O.P. Tireoidnyj status u detej s gormonochuvstvitel'nyim nefroticheskim sindromom. [Thyroid status in children with hormone-sensitive nephrotic syndrome]. Nefrologiya. 2011; 15(3): 51–5. (in Russian)
29. Smirnova M.M., Savenkova N.D., Tyrtova L.V., Gurina O.P. Chastota autoimmunnogo tireoidita u detej s razlichnymi variantami glomerulonefrita. [Частота аутоиммунного тиреоидита у детей с различными вариантами гломерулонефрита]. Pediatr. 2012; 3(3): 37–41. (in Russian)
30. Stroeve Yu.I., Churilov L.P. Endokrinologiya podrostkov. [Endocrinology of adolescents]. Sankt-Peterburg: ELBI Publ.; 2004. (in Russian)
31. Strukov E.L., Pohlebkina A.A. Komorbidnost' pri zabolevaniyakh shchitovidnoj zhelezy i zheludochno-

- kishechnogo trakta u podrostkov. [Comorbidity in diseases of the thyroid gland and gastrointestinal tract in adolescents]. V sbornike: Sbornik trudov III Nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem "Sovremennye problemy podrostkovoy mediciny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskie chteniya". 2019: 266–72. (in Russian)
32. Havkin A.I., Gurova M.M., Novikova V.P. Primenenie indeksa komorbidnosti dlya ocenki vliyaniya sochetannoy patologii na harakter techeniya hronicheskogo gastroduodenita u podrostkov. [The use of the comorbidity index to assess the effect of combined pathology on the nature of the course of chronic gastroduodenitis in adolescents]. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2018; 97(6): 19–25. (in Russian)
 33. Havkin A.I., Zemskova E.A., Komarova O.N. Kliniko-instrumental'nye osobennosti sochetannykh porazhenij shchitovidnoj zhelezy i zheludka u detej. [Clinical and instrumental features of combined lesions of the thyroid gland and stomach in children]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018; 1(149): 68–73. (in Russian)
 34. Havkin A.I., Kolosova A.D., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' i klinicheskoe znachenie leptina v pediatrii. [The biological role and clinical significance of leptin in pediatrics]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2020; 15(4): 69–74. (in Russian)
 35. Cercvadze L.K., Avdeeva M.V., Kir'yanova D.R., Erina M.Yu. Zakonomernosti razvitiya narushenij zhirovogo obmena u pacientov s gipotalamicheskim sindromom pri raznoj stepeni polovozrelosti organizma. [Regularities of the development of lipid metabolism disorders in patients with hypothalamic syndrome with different degrees of body maturity]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2020; 5(2): 29–37. (in Russian)
 36. Alptekin Gursoy. Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance. *Med Hypotheses*. 2010; 74(1): 35–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.08.021. Epub 2009 Aug 31.
 37. Ambrosi B., Masserini B., Iorio L. et al. Relationship of thyroid function with body mass index and insulin-resistance in euthyroid obese subjects. *J Endocrinol Invest* 2010; 33(9): 640–3. DOI: 10.1007/BF0334666.
 38. Amouzegar A., Kazemian E., Abdi H. et al. Abdominal obesity phenotypes and incidence of thyroid autoimmunity: a 9-year follow-up. *Endocrine Research*. 2020; 45(3): 202–9. DOI: 10.1080/07435800.2020.1749847.
 39. Ayturk S., Gursoy A., Kut A. et al. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *Eur. J. Endocrinol*. 2009; 61: 599–605. DOI: 10.1530/EJE-09-0410.
 40. Baranowska-Bik A., Bik W. The Association of Obesity with Autoimmune Thyroiditis and Thyroid Function-Possible Mechanisms of Bilateral Interaction. *Int J Endocrinol*. 2020; 2020: 8894792. DOI: 10.1155/2020/8894792
 41. Cari M., Kitahara, Elizabeth A. Platz, Paul W. Ladenson et al. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. *PLoS One*. 2012; 7(4): e34979. DOI: 10.1371/journal.pone.0034979. Epub 2012 Apr 12.
 42. Ceccarini G., Flavell R.R., Butelman E.R. et al. PET imaging of leptin biodistribution and metabolism in rodents and primates. *Cell Metabolism*. 2009; 10: 148–59.
 43. Chiarpennello Javier, Parma Ricardo, Carretto Hugo et al. To Assess the Relationship between Hyper-insulinism and Thyroid Nodules in Children with Overweight and Obesity. *Endocrinol Metab Synd*. 2015; 4: 3.
 44. Duntas L.H., Orgiazzi J., Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75: 1–9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04029.x.
 45. Fathima N., Narne P., Ishaq M. Association and gene-gene interaction analyses for polymorphic variants in CTLA-4 and FOXP3 genes: role in susceptibility to autoimmune thyroid disease. *Endocrine*. 2019; 64(3): 591–604. DOI: 10.1007/s12020-019-01859-3.
 46. Feldt-Rasmussen U. Thyroid and leptin. *Thyroid*. 2007; 17: 413–9.
 47. Duntas L.H., Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid*. 2013; 23: 646–53.
 48. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998; 395: 763–770.
 49. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Gurova M.M. Prevalence of obesity among schoolchildren in St. Petersburg. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(S3): A366.
 50. Ittermann T., Markus M.R., Schipf S. et al. Metformin inhibits goitrogenous effects of type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol*. 2013; 169: 9–15. DOI: 10.1530/EJE-13-0101.
 51. Jaffe R.B. Mitogenic action, regulation, and localization of insulin-like growth factors in the human fetal adrenal gland. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1993; 76: 968–76.
 52. James P.T. Obesity: The worldwide epidemic. *Clinics in Dermatology*. 2004; 22: 276–80.
 53. Kitahara C.M., Platz E.A., Ladenson P.W. et al. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women. *PLoS ONE*. 2012; 7: e34979. DOI: 10.1371/journal.pone.0034979.
 54. Lee M.Y., Lin K.D., Hsiao P.J., Shin S.J. The association of diabetes mellitus with liver, colon, lung, and

- prostate cancer is independent of hypertension, hyperlipidemia, and gout in Taiwanese patients. *Metabolism*. 2012; 61(2): 242–9.
55. López M., Alvarez C.V., Nogueiras R., Diéguez C. Energy balance regulation by thyroid hormones at central level. *Trends in Molecular Medicine* 2013; 19: 418–27.
 56. Malaguarnera R., Frasca F., Garozzo A. et al. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 766–74. DOI: 10.1210/jc.2010-1255.
 57. Malaquarnera R., Morcavallo A., Belfiore A. The insulin and IGF-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. *J. Oncol.* 2012; 2012. DOI: 10.1155/2012/635614.
 58. Manji N., Boelaert K., Sheppard M. C. et al. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(2): 125–8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02433. x.
 59. Mullur R., Liu Y.-Y., Brent G. A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews*. 2014; 94(2): 355–82. DOI: 10.1152/physrev.00030.2013.
 60. Navarro E., Funtikova A.N., Fto M., Schroeder H. Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? *Molecular Nutrition & Food Research*. 2015; 59(1): 75–93. DOI: 10.1002/mnfr.201400521
 61. Noto H., Tsujimoto T., Sasazuki T., Noda M. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2011; 17(4): 616–28.
 62. Novikova V.P., Gurova M.M., Gurina O.P. et al. Markers of endothelial dysfunction sVCAM-1, VEGF and metabolic status in obese adolescents *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(S3): A118-A119.
 63. Novikova V.P., Iur'ev V.V., Tkachenko E.I. et al. Chronic gastritis in children with concomitant diseases of the thyroid gland. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; 7: 40–3, 114.
 64. Pacifico L., Anania C., Ferraro F. et al. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clinica Chimica Acta*. 2012; 413: 396–405.
 65. Paolo Marzullo, Chiara Mele, Stefania Mai et al. The impact of the metabolic phenotype on thyroid function in obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2016; 8(1): 59.
 66. Parvin Layegh, Abbas Asadi, Ali Jangjoo et al. Comparison of thyroid volume, TSH, free t4 and the prevalence of thyroid nodules in obese and non-obese subjects and correlation of these parameters with insulin resistance status. *Caspian J Intern Med*. 2020; 11(3): 278–82.
 67. Patricia Borges dos Santos, Larissa Nascimento Gertrudes, Flavia Lucia Conceição et al. Effects of Metformin on TSH Levels and Benign Nodular Goiter Volume in Patients Without Insulin Resistance or Iodine Insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 465.
 68. Paulus Y.M., Riedel E.R., Sabra M.M. et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with newly evaluated papillary thyroid cancer. *Thyroid Res*. 2014; 7(1): 7.
 69. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Current Opinion in Pediatrics* 2011; 23: 415–20.
 70. Santini F., Marzullo P., Rotondi M. et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171: R137–R152. DOI: 10.1530/EJE-14-0067.
 71. Song R.H., Wang B., Yao Q.M. et al. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2019; 10: 2349. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02349.
 72. Tanaka K., Tsuji I., Tamakoshi A. et al. Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Diabetes mellitus and liver cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol*. 2014; 44(10): 986–99.
 73. Tsatsoulis A. The Role of Insulin Resistance/Hyperinsulinism on the Rising Trend of Thyroid and Adrenal Nodular Disease in the Current Environment. *J Clin Med*. 2018; 7(3): 37. DOI: 10.3390/jcm7030037.
 74. Vanderpump M. P. J. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*. 2011; 99(1): 39–51. DOI: 10.1093/bmb/ldr
 75. Vorontsov P.V., Gurova M.M., Novikova V.P., Procopieva N.E. Proatherogenic composition of intestinal microbiota in overweight and obese children. *Obesity Facts*. 2019; 12(S1): 193.
 76. Unuvar T., Anik A., Catli G. et al. Isolated hyperthyrotropinemia in childhood obesity and its relationship with metabolic parameters. *J Endocrinol Invest*. 2014; 37: 799–804.
 77. Weiderpass E., Gridley G., Persson I. et al. Risk of endometrial and breast cancer in patients with diabetes mellitus. *Int J Cancer*. 1997; 71(3): 360–3.
 78. Weiss R., Dziura J., Burgert T.S. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2362–74.
 79. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005; 26(2): 19–39.
 80. Wolters B., Lass N., Reinehr T. TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168: 323–9.
 81. Yasemin Aydoğan, Mustafa Altay, Oktay Linsal et al. An assessment of the relationship between thyroid

- nodule characteristics, insulin resistance and arterial stiffness in euthyroid nodular goiter. *Endocrine*. 2018; 62(2): 440–7. DOI: 10.1007/s12020-018-1701-6. Epub 2018 Aug 6.
82. Yeo Y., Ma S.H., Hwang Y. et al. Diabetes mellitus and risk of thyroid cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(6): e98135.
83. Yevgeniya S. Kushchayeva, Sergiy V. Kushchayev, Megan Startzell et al. Thyroid Abnormalities in Patients with extreme Insulin resistance syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(6): 2216–28. Published online 2019 Jan 16. DOI: 10.1210/jc.2018-02289.
84. Zimmermann-Belsing T., Brabant G., Holst J.J., Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149: 257–71.

ХРОНИЧЕСКАЯ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: МНОГООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ

© Ольга Владимировна Майорова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Ольга Владимировна Майорова — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: mayorova_olya7573@mail.ru

Поступила: 29.03.2021

Одобрена: 07.05.2021

Принята к печати: 21.06.2021

РЕЗЮМЕ. Одной из возможных причин стойкого болевого абдоминального синдрома является хроническая ишемия кишечника, обусловленная той или иной степенью окклюзии мезентериальных сосудов. В связи с многообразием клинических проявлений, маловыраженной их специфичностью и недостаточной осведомленностью врачей общего профиля своевременная диагностика синдрома хронической мезентериальной недостаточности (ХМН) затруднена. Данные исследований свидетельствуют о важном значении расстройств висцерального кровотока в генезе абдоминального болевого синдрома и необходимости исследования гемодинамики в бассейне брюшной аорты у пациентов старшей возрастной группы с гастроэнтерологической полиморбидностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: абдоминальный болевой синдром; окклюзия артерий; хроническая мезентериальная недостаточность; хроническая абдоминальная ишемия.

CHRONIC MESENTERIC ISCHEMIA AND VARIETY OF CLINICAL FORMS

© Olga V. Mayorova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Olga V. Mayorova — Resident of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Waldman. E-mail: mayorova_olya7573@mail.ru

Received: 29.03.2021

Revised: 07.05.2021

Accepted: 21.06.2021

SUMMARY. One of the possible causes of persistent abdominal pain syndrome is chronic intestinal ischemia, caused by a certain degree of occlusion of the mesenteric vessels. Due to the variety of clinical manifestations, their low specificity and lack of awareness of general practitioners, timely diagnosis of chronic mesenteric insufficiency syndrome (CMN) is difficult. These studies indicate the important influence of visceral blood flow disorders in the genesis of abdominal pain syndrome and the necessity to study hemodynamics in the abdominal aortic basin in older patients with gastroenterological polymorbidity.

KEY WORDS: abdominal pain syndrome; arterial occlusion; chronic mesenteric ischemia; chronic abdominal ischemia.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Хроническая мезентериальная недостаточность (ХМН), или хроническая абдоминальная ишемия, — это заболевание, для которого характерны ишемические расстройства

кровообращения органов брюшной полости, вызванные сужением просвета висцеральных артерий вследствие экстра- или интравазальных причин. В общей клинической практике ХМН диагностируется редко в связи с отсутствием в МКБ-10 такой нозологии, многооб-

разием клинических проявлений, маловыраженной их специфичностью и недостаточной осведомленностью врачей общего профиля об этом заболевании. В частности, в терапевтических и гастроэнтерологических стационарах этот диагноз фигурирует лишь у 3,2% больных.

Клиническая картина ХМН в 39,8–49,2% случаев также содержит различные нейровегетативные расстройства (эпизоды внезапной слабости, головокружения, повышения температуры тела, озноба, потливости, чувства нехватки воздуха при бытовых нагрузках, сердцебиений, суставных болей), которые нередко становятся ведущими в клинической картине заболевания и в значительной степени затрудняют его своевременную диагностику [9, 14]. В то же время, по данным вскрытий, патология непарных висцеральных артерий оказывается найденной в 19–70% случаев. При аутопсии умерших от атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов (ишемической болезни сердца, церебрального и облитерирующего атеросклероза) поражение брюшного отдела аорты и ее ветвей составляет около 75,5% [5].

Первое упоминание о поражении непарных висцеральных ветвей брюшной аорты относится к 1834 г., когда немецкий патологоанатом F. Tiedemann на вскрытии обнаружил окклюзию ствола верхней брыжеечной артерии, которая не явилась причиной смерти больного [17]. В начале прошлого столетия появились сообщения, связывающие боли в животе и диспептические расстройства с поражением непарных ветвей брюшной аорты. В 1904 г. G. Vacelli впервые ввел термин *angina abdominalis* («брюшная ангина»), получивший в дальнейшем большое распространение [16]. Поворотным этапом в изучении этого заболевания явилось внедрение в клиническую практику метода ангиографии. В 1958 г. W.P. Mikkelsen и J.A. Zaro с помощью ангиографии установили дооперационный диагноз стеноза верхней брыжеечной артерии [10]. Первое сообщение о применении чрескожной транслюминальной ангиопластики опубликовано J. Furger и соавт. в 1980 г. [16].

Кровообращение во всех трех крупнейших артериях, отходящих от аорты (чревного ствола, нижней и верхней брыжеечных артерий), взаимосвязано и представляет собой единый сосудистый бассейн. При стенозе или окклюзии одной или нескольких артерий компенсаторно изменяется направление кровотока по коллатералям, поэтому у таких пациентов мо-

жет не быть клинических проявлений ХМН. Так, при окклюзии верхней брыжеечной артерии изменяется направление кровотока по поджелудочно-двенадцатиперстным анастомозам и кровь из чревной артерии поступает в систему верхней брыжеечной артерии; при окклюзии чревного ствола компенсация кровотока осуществляется по тем же поджелудочно-двенадцатиперстным анастомозам, но в обратном направлении; при стенозе или окклюзии нижней брыжеечной артерии коллатеральный кровоток осуществляется за счет верхней брыжеечной артерии по дуге Риолана [4, 6].

Компенсация по коллатералям не всегда бывает полноценной, что зависит от объемной скорости кровотока в висцеральных ветвях, их анатомических особенностей и степени стенозирования. Желудочно-кишечный тракт при пищевой нагрузке требует повышенного объемного кровотока, который коллатерали часто не в состоянии обеспечить. Хроническая окклюзия одной из артерий редко приводит к выраженному нарушению кровоснабжения кишки; острая абдоминальная ишемия, обусловленная эмболией или тромбозом, зачастую возникающими в верхней брыжеечной артерии, нередко сопровождается тотальным или сегментарным некрозом кишки.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обзор актуальных литературных данных, касающихся разнообразия клинических проявлений, сложности патофизиологических процессов ХМН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала исследования использовались репрезентативные базы данных научной литературы PubMed, eLIBRARY.RU. Поиск литературы проводился за период 1977–2020 годы. В качестве инструментов поиска использовались ключевые слова и словосочетания «хроническая мезентериальная недостаточность», «болевого абдоминальный синдром», «окклюзия артерий», «abdominal pain syndrome», «arterial occlusion», «chronic mesenteric ischemia», «chronic abdominal ischemia».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина ХМН отличается большим разнообразием и слабо выраженной

специфичностью. Еще в 1901 г. Schnitzler систематизировал симптоматику этого заболевания и выделил триаду симптомов: боли в животе, дисфункция кишечника, прогрессирующее похудение [13]. Эти симптомы являются ведущими в клинической картине заболевания. Поскольку интенсивность кровоснабжения кишки увеличивается на 35% после начала процессов переваривания, то симптомы ХМН возникают после приема пищи [15, 19]. Однако в 2020 г. в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» был описан случай болевого абдоминального синдрома при данной патологии в ночное время, который возникал без провоцирующих факторов [1].

В конце XX в. исследователями США было проведено одно из известнейших исследований по проблеме ХМН [18]. Было описано 17 клинических случаев данной патологии у больных, нуждающихся в хирургическом лечении. Клиническая картина у всех пациентов включала болевой абдоминальный синдром (боли тупого или ноющего характера), появляющийся спустя 20–30 минут после еды и длящийся от 1 до 3 часов. Пациенты самостоятельно ограничивали потребление пищи из-за предполагаемой связи с болевым синдромом, обычно полностью исключая прием твердой пищи и предпочитая жидкости. Данные изменения питания привели к значительной потере массы тела у всех 17 пациентов. Средняя потеря массы тела у исследуемых составила 23,4 кг (диапазон от 5,4 до 27 кг). Из-за значительной потери веса в ходе первичного обследования у лечащих врачей часто возникала онкологическая настороженность. Другие жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта включали тошноту у одного пациента (6%), диарею — у шести пациентов (35%), наличие крови в стуле отмечали два пациента (12%). Данные физикального обследования ограничивались такими признаками, как обнаружение систолического шума при аускультации в эпигастральной области и выявленный дефицит массы тела у пациентов. По данным другого исследования, изучающего физические свойства крови при ХМН [8], систолический шум в эпигастральной области выслушивается менее чем у половины больных, так как появляется только при стенозе артерии от 70 до 90%.

При ишемии в первую очередь страдают слизистый и подслизистый слои желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что приводит

к изменению продукции пищеварительных ферментов, возникновению эрозивно-язвенных поражений желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, диффузной атрофии желез слизистой оболочки, гипоплазии железистого эпителия [2]. Выявление подобных патоморфологических изменений слизистой оболочки относят к ранним достоверным признакам абдоминальной ишемии. Л.П. Хорошиной (1992) было проведено экспериментальное исследование по изучению гомеостаза организма при возникновении ХМН с созданием экспериментальной модели ХМН на 28 собаках, имевших 50% компрессионный стеноз чревного ствола или краниальной чревной артерии [11]. В ходе исследования (до и после эксперимента) изымались биоптаты тонкой кишки, в сыворотке крови изучался спектр гормональных осей как стрессорных (АКТГ-кортизол), так и участвующих в ассимиляции углеводов (инсулин-глюкагон). После многомесячного опыта по изучению экспериментальной хронической абдоминальной ишемии автором было отмечено значительное увеличение активности панкреатической альфа-амилазы (в среднем в 13 раз от исходных значений) в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки; выявлены изменения уровня гормонов, регулирующих гомеостаз глюкозы — изменение уровня кортизола, который был снижен в 2 раза; уровень инсулина и глюкагона повышался в среднем соответственно в 2 и 4 раза; зарегистрировано ускорение процессов полостного гидролиза крахмала. Полученные Л.П. Хорошиной (1992) результаты отражают значительные компенсаторные возможности кишечных клеток к хронической абдоминальной ишемии и адаптацию эндокринной системы организма, находящегося в указанных выше условиях.

Учеными из Челябинска в 2013 г. было проведено крупное исследование, в котором принимали участие 165 человек с ишемическим поражением кишечника [3]. Сопоставлялись группы больных с острой и хронической ишемией кишечника. Основную группу составили 87 пациентов с признаками ХМН и ишемическими висцеропатиями (ишемическая гастропатия, гепатопатия, панкреатопатия, колопатия), подтвержденными при ультразвуковом доплерографическом исследовании непарных ветвей аорты. В группу сравнения были включены 78 больных с различными видами острой мезентериальной

недостаточности (ОМН). В ходе исследования был проведен сравнительный анализ клинических и анамнестических данных, результатов лабораторных, эндоскопических и ультразвуковых методов исследования внутренних органов и висцеральных сосудов. Анализ и сопоставление данных анамнеза у больных с ХМН и ОМН показали наличие ряда однотипных клинических симптомов: в анамнезе у больных с ОМН отмечали наличие продолжительного абдоминального болевого синдрома (96%) различной степени выраженности, нарушение моторики кишечника по типу запоров (56,4%), признаки метеоризма (87,2%), а также прогрессирующее снижение массы тела (60,3%) ($p > 0,05$). В клинической картине ОМН было также отмечено спонтанное опорожнение кишечника. При позднем обращении пациента за медицинской помощью диарея может иметь примесь крови — «ишемическое опорожнение кишечника». Обнаружение симптомов у пациента с характерными для ХМН или ОМН клиническими проявлениями должно насторожить практикующего врача и направить первичный диагностический поиск на исключение острой или хронической патологии мезентериальных сосудов [3].

В ходе крупного ретроспективного анализа результатов 505 аутопсий [12] изучался характер ишемического поражения мезентериальных сосудов у людей старших возрастных групп. Исследование показало, что абдоминальная ишемия у них наблюдалась в 21,8% случаев. Острый вариант развития абдоминальной ишемии (с возникновением эмболии и развитием тромбозов) достоверно чаще возникал у мужчин (14,4% против 6,0% у женщин); выраженный атеросклероз абдоминальных сосудов одинаково часто наблюдался как у мужчин (10,5%), так и у женщин (8,6%); в среднем на одного пожилого пациента с абдоминальной ишемией приходилось 1,4 эпизода других сосудистых событий (нарушение коронарного, мозгового кровотока в настоящем и прошлом, нарушение кровоснабжения тканей нижних конечностей); у пожилых мужчин с абдоминальной ишемией наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были острые и хронические заболевания легких.

В 2018 г. коллективом авторов из Красногорска был подведен итог 30-летнего наблюдения за больными с ХМН, экстравазальная компрессия чревного ствола у которых составляла более 50% [7]. Основными клиниче-

скими симптомами у оперированных больных ($n=47$) оказались боли в животе (97,9%), диспептические расстройства (55,3%), снижение массы тела (40,4%). До операции пониженное питание или гипотрофия отмечены у 23,4% больных, нейровегетативные расстройства — у 51,1% пациентов. Систолический шум в проекции чревного ствола выслушивался также у 51,1% больных.

В ходе диагностических исследований было выявлено, что чревный ствол был сдавлен ножками диафрагмы, серповидной связкой, чревным ганглием, периаортальным фиброзом либо сочетанием этих структур. Пациентам было проведено хирургическое лечение, включающее реконструктивные операции и лапароскопические декомпрессии чревного ствола.

Данное исследование подтвердило гипотезу о том, что внедрение современных высокотехнологичных методов медицинской визуализации сделало возможным полноценное обследование и своевременное хирургическое лечение таких больных. Анализ методов хирургической коррекции показал высокую эффективность и надежность метода декомпрессии чревного ствола.

ВЫВОДЫ

В клинической практике хроническая мезентериальная недостаточность встречается часто, особенно среди пожилых и старых людей. Клиническая картина хронической абдоминальной ишемии может быть похожей на проявления других заболеваний органов брюшной полости, что осложняет раннюю диагностику, которая важна для своевременного принятия решения о выборе метода лечения, прогноза, улучшения качества жизни больных с ХМН.

Диагностика и лечение больных с признаками хронической абдоминальной ишемии в настоящее время остается проблемой, поскольку выявление таких состояний требует особого внимания врачей при сборе ими жалоб и анамнеза у пациента; тщательного обследования больного и направленной оценки результатов инструментальных исследований; предполагает согласованность действий специалистов смежных специальностей и наличие врачебных знаний о частом развитии хронической мезентериальной недостаточности у людей с длительно существующим болевым абдоминальным синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акашева Д.У., Жигарева Е.И., Кузнецова И.В. и др. Хроническая мезентериальная ишемия. Клинический случай и обзор литературы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 1:85–93. DOI:10.15829/1728-8800-2020-1-2379.
2. Бархатов И.В., Бархатова Н.А. Патоморфология и эндоскопическая картина синдрома хронической абдоминальной ишемии. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2019; 10: 205–9.
3. Бархатова Н.А., Бархатов И.В. Клиническое значение синдрома абдоминальной ишемии. Пермский медицинский журнал. 2013; 5: 34–9.
4. Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике). М.: МедЭкспертПресс; 2005.
5. Иванов Ю.В., Чупин А.В., Сазонов Д.В., Лебедев Д.П. Синдром хронической абдоминальной ишемии в практике общего хирурга. Клиническая практика. 2014; 2: 61–71.
6. Королев М.П., Уракчеев Ш.К., Пастухова Н.К. Хирургическое лечение повреждений крупных сосудов. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2011; 170(6): 56–8.
7. Кохан Е.П., Белякин С.А., Паценко М.Б. и др. Синдром компрессии чревного ствола: терминология, диагностика и лечение. Военно-медицинский журнал. 2018; 6: 24–9.
8. Луканова В.В., Фомина И.Г., Георгадзе З.О. Трудности диагностики острых сосудистых заболеваний брюшной полости. Клиническая медицина. 2005; 5: 61–5.
9. Паценко М.Б., Митрошин Г.Е., Петько А.П. и др. Нейровегетативные расстройства в симптомокомплексе синдрома компрессии чревного ствола. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019; 3(67): 107–10.
10. Рабкин И.Х. Руководство по ангиографии. М.: Медицина; 1977.
11. Хорошинина Л.П. Некоторые аспекты ассимиляции углеводов у больных компрессионным стенозом чревного ствола (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. ... дис. канд. мед. наук. СПб.; 1992.
12. Хорошинина Л.П., Киреева О. В. Поражение мезентериальных сосудов у пожилых жителей Санкт-Петербурга (секционные данные). Клиническая геронтология. 2001; 7: 34–7.
13. American Gastrointestinal Association Medical Position Statement: guidelines on intestinal ischemia. Gastroenterology. 2000; 118: 951–3.
14. Clavé P., Acalovschi M., Triantafillidis J.K. et al. Randomised clinical trial: Otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2011; 34(4): 432–42. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04730.x.
15. Cleveland T.J., Nawaz S., Gaines P.A. Mesenteric arterial ischaemia: diagnosis and therapeutic options. Vascular medicine. 2002; 7: 311–21.
16. Furrer J., Gruntzig A., Kugelmeier J., Goebel N. Treatment of abdominal angina with percutaneous dilatation of an arteria mesenterica superior stenosis. Cardiovascular and Interventional Radiology. 1980; 3: 43–4.
17. Hunter G.G., Guernsey J.M. Mesenteric ischemia. Medical Clinics of North America. 1988; 2: 1091–15.
18. Stanton P.E. Jr, Hollier P.A., Seidel T.W. et al. Chronic intestinal ischemia: diagnosis and therapy. Journal of Vascular Surgery. 1986; 4: 338–44.
19. Terlouw L.G., Moelker A., Abrahamsen J. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia. United European Gastroenterology Journal. 2020; 8(4): 371–95. DOI: 10.1177/2050640620916681.

REFERENCES

1. Akasheva D.U., Zhigareva E.I., Kuznetsova I.V., Rudenko B.A., Drapkina O.M. Khronicheskaya mezenterial'naya ishemiya. [Chronic mesenteric ischemia]. Klinicheskiy sluchay i obzor literatury. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2020; 1: 85–93. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-1-2379. (in Russian).
2. Barkhatov I.V., Barkhatova N.A. Patomorfologiya i endoskopicheskaya kartina sindroma khronicheskoy abdominal'noy ishemii. [Pathomorphology and endoscopic picture of chronic abdominal ischemia syndrome]. Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. 2019; 10: 205–9. (in Russian).
3. Barkhatova N.A., Barkhatov I.V. Klinicheskoe znachenie sindroma abdominal'noy ishemii. [Clinical significance of abdominal ischemia syndrome]. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2013; 5: 34–9. (in Russian).
4. Ermolov A.S., Popova T.S., Pakhomova G.V., Uteshev N.S. Sindrom kishechnoy nedostatochnosti v neotlozhnoy abdominal'noy khirurgii (ot teorii k praktike). [Intestinal insufficiency syndrome in emergency abdominal surgery (from theory to practice)]. Moskva: MedEkspertPress Publ.; 2005. (in Russian).
5. Ivanov Yu.V., Chupin A.V., Sazonov D.V., Lebedev D.P. Sindrom khronicheskoy abdominal'noy ishemii v praktike obshchego khirurga. [Chronic abdominal ischemia syndrome in the practice of a general surgeon]. Klinicheskaya praktika. 2014; 2: 61–71. (in Russian).
6. Korolev M.P., Urakcheev Sh.K., Pastuhova N.K. Hirurgicheskoe lechenie povrezhdenij krupnykh sosudov [Surgical treatment of damage to large vessels]. Vest-

- nik hirurgii im. I.I. Grekova. 2011; 170(6): 56–8. (in Russian).
7. Kokhan E.P., Belyakin S.A., Patsenko M.B. i dr. Sindrom kompressii chrevnogo stvola: terminologiya, diagnostika i lechenie. [Celiac artery compression syndrome: terminology, diagnosis, and treatment]. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2018; 6: 24–9. (in Russian).
 8. Lukanova V.V., Fomina I.G., Georgadze Z.O. Trudnosti diagnostiki ostrykh sosudistyykh zabolevaniy bryushnoy polosti. [Difficulties in the diagnosis of acute vascular diseases of the abdominal cavity]. *Klinicheskaya meditsina*. 2005; 5: 61–5. (in Russian).
 9. Patsenko M.B., Mitroshin G.E., Pet'ko A.P. i dr. Neyrovegetativnye rasstroystva v simptomokomplekse sindroma kompressii chrevnogo stvola. [Neurovegetative disorders in the symptom complex of the celiac trunk compression syndrome]. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2019; 3(67): 107–10.
 10. Rabkin I.Kh. Rukovodstvo po angiografii. [Guide to angiography]. Moskva: Meditsina Publ.; 1977. (in Russian).
 11. Khoroshinina L.P. Nekotorye aspekty assimilyatsii uglevodov u bol'nykh kompressionnym stenozom chrevnogo stvola (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). [Some aspects of carbohydrate assimilation in patients with compression stenosis of the celiac trunk (clinical and experimental study)]. PhD thesis. Sankt-Peterburg; 1992. (in Russian).
 12. Khoroshinina L.P., Kireeva O.V. Porazhenie mezenterial'nykh sosudov u pozhilykh zhiteley Sankt-Peterburga (seksionnye dannye). [Lesion of mesenteric vessels in elderly residents of St. Petersburg (sectional data)]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2001; 7: 34–7. (in Russian).
 13. American Gastrointestinal Association Medical Position Statement: guidelines on intestinal ischemia. *Gastroenterology*. 2000; 118: 951–3.
 14. Clavé P., Acalovschi M., Triantafillidis J.K. et al. Randomised clinical trial: Otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 34(4): 432–42. DOI 10.1111/j.1365-2036.2011.04730.x.
 15. Cleveland T.J., Nawaz S., Gaines P.A. Mesenteric arterial ischaemia: diagnosis and therapeutic options. *Vascular medicine*. 2002; 7: 311–21.
 16. Furrer J., Gruntzig A., Kugelmeier J., Goebel N. Treatment of abdominal angina with percutaneous dilatation of an arteria mesenterica superior stenosis. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 1980; 3: 43–4.
 17. Hunter G.G., Guernsey J.M. Mesenteric ischemia. *Medical Clinics of North America*. 1988; 2: 1091–15.
 18. Stanton P.E. Jr, Hollier P.A., Seidel T.W. et al. Chronic intestinal ischemia: diagnosis and therapy. *Journal of Vascular Surgery*. 1986; 4: 338–44.
 19. Terlouw L.G., Moelker A., Abrahamsen J. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterology Journal*. 2020; 8(4): 371–95. DOI:10.1177/2050640620916681.

УДК 94+355.48+612.391.4+616-091.8(07)+616.13-004.6+616.12-008.331.1+616.33-002.27

ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ЖИЗНИ В ДЕТСТВЕ И БОЛЕЗНИ В СТАРОСТИ

© Оксана Александровна Харьковская

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Оксана Александровна Харьковская — ординатор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: 03doctorof@gmail.com

Поступила: 05.03.2021

Одобрена: 02.04.2021

Принята к печати: 18.06.2021

РЕЗЮМЕ. В настоящее время в Санкт-Петербурге зарегистрировано значительное количество людей пожилого и старческого возраста, переживших в детстве экстремальные условия существования в блокированном Ленинграде. Уровень здоровья этих людей отличается в худшую сторону от состояния здоровья их сверстников. Можно предполагать, что эти различия предопределены длительным голоданием детей и подростков в осажденном фашистами Ленинграде; регулярными стрессовыми нагрузками, которые испытывали дети при бомбовых ударах и артиллерийских обстрелах их домов, осознания факта смерти их родных, близких и знакомых людей. Отдаленные последствия экстремальных условий жизни в детстве проявились сердечно-сосудистыми заболеваниями, выраженным ожирением, частым развитием сахарного диабета, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, желчекаменной болезнью, проявлениями хронического атрофического гастрита, хронической почечной недостаточностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: блокированный Ленинград; голод; алиментарная дистрофия; атеросклероз; артериальная гипертензия; ожирение; атрофический гастрит.

EXTREME LIVING CONDITIONS IN CHILDHOOD AND ILLNESS IN OLD AGE

© Oksana A. Kharkova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Oksana A. Kharkova — Resident of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: 03doctorof@gmail.com

Received: 05.03.2021

Revised: 02.04.2021

Accepted: 18.06.2021

SUMMARY. At present, in St. Petersburg there are registered a significant number of elderly and senile people who survived extreme conditions of existence in the blockaded Leningrad in childhood. The health status of these people differs for the worse from the health status of their peers. It can be assumed that these differences are predetermined by the prolonged starvation of children and adolescents in Leningrad besieged by the Nazis; regular stress loads that children experienced during bombing and artillery shelling of their homes, awareness of the death of their relatives, friends and relatives. The long-term consequences of extreme living conditions in childhood were manifested by cardiovascular diseases, severe obesity, frequent development of diabetes mellitus, ischemic heart disease, arterial hypertension, cholelithiasis, manifestations of chronic atrophic gastritis, chronic renal failure.

KEY WORDS: Blocked Leningrad; hunger; alimentary dystrophy; atherosclerosis; arterial hypertension; obesity; atrophic gastritis.

До начала Великой Отечественной войны (1941–1945) Ленинград был крупным европейским городом с населением 3 000 000 человек и развитой по тем временам инфраструктурой [30]. Прошло почти восемьдесят лет с тех пор, когда была снята 872-дневная блокада Ленинграда, но ее последствия до сих пор сказываются на состоянии здоровья людей, выживших в экстремальных условиях осажденного города. До настоящего времени решается задача изучения отдаленных последствий блокады Ленинграда не только для здоровья детей, переживших длительный голод, холод и сильный стресс, но и влияние данных обстоятельств на здоровье последующих поколений.

Состояние здоровья пожилых людей, переживших в детстве блокаду Ленинграда, является актуальной проблемой еще и потому, что в 90-е годы прошлого века каждый третий российский ребенок в возрасте 2 лет недоедал, а доля голодающих детей во многих странах мира превысила подобные показатели 60-х годов; при этом 33% детей, живущих в развивающихся странах мира, имели низкую массу тела в своей возрастной группе [40], то есть можно предполагать грядущие неблагоприятные изменения в структуре заболеваемости и смертности населения современной России. По данным ООН 2018 года, глобальный голод продолжает расти: 821 миллион человек в мире голодает, а это значит, что голод затрагивает и в наше время каждого девятого человека на планете [42].

Условия жизни в осажденном Ленинграде носили экстремальный характер: постоянный голод, когда норма хлеба в ноябре 1941 года снизилась до 120 граммов в сутки для иждивенцев, в том числе и подростков от 12 лет; нормированная выдача мяса, сахара и жиров осуществлялась с перебоями, особенно осенью-зимой 1941–1942 года; регулярные бомбовые удары и артиллерийские обстрелы; холод; бытовая неустроенность; эмоциональные и физические нагрузки [13, 27, 30]. Дети с первых дней жизни надолго разлучались с родителями (занятыми поисками пропитания, работающими в несколько смен), уже в раннем возрасте имели опыт столкновения со смертью, в ряде случаев — с пугающим поведением взрослых [10, 17, 41].

В источниках литературы того времени подробно изложены основные звенья патогенеза алиментарной дистрофии [4, 9, 12, 35], которая унесла миллионы жизней ленинградцев [1]. В патогенезе алиментарной дистро-

фии играли роль такие факторы, как общее недоедание, белковое голодание, что вело к нарушению функций органов и систем, недостаток витаминов, который проявлялся не сразу, а через 5–6 месяцев в виде полиневритов, пеллагры. Нарушалась работа эндокринной системы — гипофиза, щитовидной железы, половых желез, надпочечников; изменялось функционирование вегетативной нервной системы: резко снижался тонус симпатической нервной системы, ослаблялись ее адаптационная и трофическая функции. На развитие алиментарной дистрофии влияли пол людей, конституция, возраст. Было установлено, что при тяжелом течении дистрофии, приведшей к смертельному исходу, изменялась морфология внутренних органов. Так, сердце уменьшалось почти на треть; оставались неизменными только два органа — мозг и почки. Во время блокады Ленинграда наблюдалось снижение частоты простудных заболеваний, болезней с аллергическим и инфекционно-аллергическим патогенезом, снижение интенсивности воспалительных экссудативных и нагноительных реакций, клиническая картина острых инфекций отличалась стертой симптоматикой [15, 18, 34]. Со стороны пищеварительной системы наблюдались снижение желудочной секреции, упорные поносы (в терапевтической клинике чаще как проявление бродильной диспепсии, связанной с характером питания, дисбиозом, воспалением кишечника) или мучительные запоры. Кишечная дисфункция, протекающая с нарушением ассимиляции веществ, эндокринопатии усиливали нарушения обменных процессов. Развитие атрофических процессов в слизистой оболочке желудка, а в части случаев и в двенадцатиперстной кишке часто сопровождалось развитием анемии, что позволяет предполагать диффузный атрофический процесс, способствующий нарушению всасывания необходимых для кроветворения факторов [32]. Голодание беременных женщин отрицательно сказалось на физическом развитии рожденных ими детей, что явилось следствием нарушения внутриутробного развития растущего организма [2, 22, 37–39].

Ленинградские ученые-медики, переживавшие блокаду Ленинграда как и его жители, собрали и детально описали фактический материал по заболеваемости населения в осажденном городе. Например, был опубликован коллективный труд «Алиментарная дистрофия в блокированном Ленинграде» (Чернуцкий М.В., 1947), в котором раскрывались

основные патогенетические особенности этого клинического состояния, в частности, реактивность организма, его общая иммунологическая сопротивляемость, функциональное состояние нервной системы и всей системы регуляторных связей, состояния макроорганизма как целого. В указанном научном труде говорится о значении питания для сохранения здоровья, в частности речь идет о рациональном питании населения, о том, что лечебное питание должно стать еще более могучим оружием в борьбе за здоровье человека [36].

Исследования, проведенные в 1970–1990-е годы, показали, что среди людей, переживших блокаду Ленинграда, в том числе и среди малолетних жителей, встречалось частое сочетание заболеваний позвоночника, зубов и суставов [14], увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ожирения, отмечалась выраженная тенденция к нарушению эндотелиальной функции [16, 20, 21, 28].

Результаты многолетних исследований Л.П. Хорошиной, посвященные проблеме здоровья бывших малолетних жителей блокадного Ленинграда [22, 23, 33], позволили выдвинуть концепцию о двух вариантах развития патологических изменений, характерных для отдаленных последствий длительного голодания детей и подростков. При благоприятном стечении обстоятельств возможно восстановление регуляторных систем (гипоталамус — гипофиз — эндокринные структуры), при неблагоприятных условиях (критический период развития ребенка, на который пришлось голодание, отягощенная наследственность, вредные привычки, тяжелая сопутствующая патология и др.) возможно развитие многих соматических заболеваний, в том числе и хронического атрофического пангастрита [24]; увеличение частоты желчнокаменной болезни у мужчин пожилого возраста [22], что может быть вызвано измененными метаболическими процессами в печени, которые имеют системный характер. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что желчнокаменная болезнь достоверно часто сочетается с атеросклеротическим поражением артерий, причем у мужчин подобное сочетание наблюдается чаще, а уровень триглицеридов у мужчин прямо коррелирует с частотой желчнокаменной болезни [8].

Л.П. Хорошиной и соавт. (2002, 2005) [19, 22] было проведено ретроспективное исследование историй болезни и результатов патологоанатомических вскрытий пациентов, родив-

шихся в 1927–1941 годах и умерших на отделениях СПб ГВВ в 2000-х годах, а также изучение стадий и степеней атеросклеротического поражения аорты, коронарных и мозговых артерий, частоты сердечно-сосудистых заболеваний. На основании исследования сделаны предположения, что экстремальные условия жизни в осажденном Ленинграде изменили (перепрограммировали) в организме пострадавших людей регуляторные системы и обусловили развитие пограничных патологических состояний, а затем возникновение таких заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, острый инфаркт миокарда, инсульт. Вне зависимости от групп наблюдения исследование выявило, что основной причиной смерти людей старших возрастных групп были заболевания сердечно-сосудистой системы. Люди, пережившие блокаду Ленинграда, умирали раньше, чем их сверстники, не жившие в условиях блокированного города. Достоверно чаще умирали женщины, перенесшие блокаду в возрасте до 12 лет. У женщин, переживших блокаду Ленинграда в возрасте до 12 лет, осложненные проявления атеросклероза выявлялись в интимах лишь аорты; у мужчин, переживших блокаду Ленинграда в возрасте до 12 лет, чаще выявлялись осложненные формы атеросклероза аорты и коронарных артерий [3, 5, 22, 26].

Массовое возникновение артериальной гипертензии среди населения, которое пережило осаду города, назвали «ленинградской гипертонией». На материалах массового обследования артериального давления [2] у жителей Ленинграда, перенесших алиментарную дистрофию в 1941–1942 гг., процент больных гипертонией был в два раза больше, чем у жителей, также находившихся весь период блокады в Ленинграде, но питавшихся удовлетворительно (это были работники торговли и пищевых предприятий). Развитие клинических симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) у взрослых людей — бывших жителей осажденного Ленинграда — наступало достоверно раньше, чем у пациентов, не переносивших блокаду города. Наибольший риск раннего развития симптомов ХСН отмечался в группе взрослых пациентов, переживших блокаду Ленинграда в возрасте до 5 лет и от 6 до 12 лет. Наименьший риск раннего развития ХСН имели малолетние жители осажденного города, которые пережили военное время в возрасте 13 лет и старше [37].

Еще в начале XX в. были описаны существенные изменения в функционировании всех органов и систем, в том числе эндокрин-

ной системы, у детей и подростков, подвергшихся длительному голоданию [6, 7, 11]. Многие малолетние жители блокированного Ленинграда, ставшие взрослыми, имели частое развитие соматических заболеваний. Так, у пожилых женщин, переживших в детстве голодание, отмечалось более частое и раннее развитие сахарного диабета [19, 25], *резко выраженное ожирение* [29, 31]. Возникновение выраженного ожирения во взрослом состоянии может быть обусловлено голоданием в детстве, определившим формирование гипоталамических центров, которые регулируют пищевое поведение и рост туловища человека. Вероятно, последующая доступность пищи, изменение пищевого поведения способствовали аккумуляции избыточного жира в организме у взрослых людей, переживших в детстве длительные периоды голодания [22, 33]. Важнейшие центры регуляции жирового обмена, находящиеся в гипоталамусе, реагируют на протяжении всей жизни человека на генетические особенности и стимулы, поступающие из внешней среды. Генетические факторы и факторы внешней среды в совокупности вызывают изменения в регуляции аппетита, процессов насыщения пищей. Как известно, причиной нарушений регуляции энергетического баланса в организме могут быть острые и хронические инфекции, экзогенные и эндогенные интоксикации, неблагоприятные экологические и профессиональные условия, факторы внешней среды. В последние десятилетия были выявлены новые механизмы регуляции энергетического обмена. К ним относятся, в частности, недоедание в раннем детстве или подростковом периоде жизни человека. Нарушения в регуляции энергетического гомеостаза на уровне гипоталамических центров и других подкорковых структур вызывают изменения соотношений лептина, нейрпептида Y, инсулина, катехоламинов, глюкокортикоидов, гормонов щитовидной железы, мелатонина, гормона роста и других участников регуляции метаболизма, что влечет за собой каскад метаболических проблем. Можно предположить, что у голодавших в блокированном Ленинграде детей наблюдались изменения механизмов регуляции энергетического гомеостаза, которые, возникнув в период голода, вначале имели компенсаторный характер, но, закрепившись, впоследствии привели к конкретным метаболическим сдвигам [31].

Таким образом, проведенные исследования доказывают, что имеющиеся особенности соматических заболеваний у людей старших

возрастных групп, переживших в детстве экстремальные условия жизни, в частности, блокаду Ленинграда, программируются длительными периодами голодания и неблагоприятными социально-бытовыми условиями жизни детей в осажденном городе [22, 33].

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбер Д.Д., Черепенина Н.Ю., Фролов М.И. и др. Жизнь и смерть в блокированном Ленинграде. Историко-медицинский аспект. Академия военно-исторических наук. СПб.: Дмитрий Буланин; 2001.
2. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Новикова В.П. и др. Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. Санкт-Петербург: Медпрактика-М; 2015
3. Волынский З.М. Заболевания сердца и сосудов: сборник научных трудов. Л.: Медицина; 1969.
4. Гефтер Ю.М. Биохимические изменения в организме при алиментарной дистрофии. Научные наблюдения за 2 года Отечественной Войны. Под ред. И.Д. Страшуна. Наркомздрав СССР, госуд. изд-во мед. литературы, Лен. отд. 1944: 7–12.
5. Глушенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019; 4(1): 56–63.
6. Головчинер И. Прения по докладу Штефко В.Г. О влиянии голодания на физическое развитие подрастающего поколения в России. Журнал по изучению раннего детского возраста. 1923; II(1-2): 21.
7. Данилевич М.Г. Голодная болезнь у детей Петрограда в 1918–19 году по данным детской больницы имени Филатова. Журнал по изучению раннего детского возраста. 1923; II(1-2): 176–7.
8. Курицына С.И. Диагностика и лечение атеросклероза брюшной аорты и сонных артерий у больных желчнокаменной болезнью. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Иваново; 2000.
9. Ланг Г.Ф. Клиника алиментарной дистрофии. Труды 1-ой терапевтической конф. Горький. 1943: 406–24.
10. Ленинград в осаде. Сб. документов о героической обороне Ленинграда в годы Великой Отечественной войны. 1941–1944. Под ред. А.Р. Дзенискевича. СПб.: Лики России; 1995: 187–360.
11. Лепский Е.М. О влияния голодания на детский организм. Журнал по изучению раннего детского возраста. 1923; II(1-2): 18–20.
12. Мясников А.Л. Классификация, клиника и лечение алиментарной дистрофии. Сб. работ под ред. А.Л. Мясникова. Л.-М.: Военмориздат; 1945: 3–15.
13. Павлов Д.В. Ленинград в блокаде. М.: Медицина; 1969.
14. Рачков Б.М., Юрьев П.В., Макаров В.П. Исходы длительного голодания у лиц, переживших блока-

- ду Ленинграда и членов их семей. Остеохондрозы и пограничные состояния. Сб. научн. трудов. СПб.; 1993: 13–8.
15. Свешников А.В. Здравоохранение Ленинграда в годы Великой Отечественной Войны 1941–1945 гг. Дисс. ... д-ра мед наук. Л.; 1964.
 16. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Васильев И.Г. Блокада Ленинграда и здоровье пожилых и старых «Блокадников». Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2010; 5(1): 468–71.
 17. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2006.
 18. Тур А.Ф. Расстройства питания и другие заболевания у детей Ленинграда в 1941–1943 гг. Педиатрия. 1944; 4: 10–6.
 19. Хорошина Л.П., Агеенко Е.М. Особенности соматических заболеваний у пожилых людей, переживших в детстве длительные периоды голодания. 2005.
 20. Хорошина Л.П. Изменение частоты и характера соматических заболеваний у людей среднего и пожилого возраста, переживших блокаду Ленинграда в детском или подростковом периоде жизни (секционные данные). Мат. междуна. научн. Конф. “Жизнь и смерть в блокированном Ленинграде. Историко-медицинский аспект”. СПб.: Петрополис; 2001: 65–79.
 21. Хорошина Л.П., Барбер Д.Д., Дзенискевич А.Р. Отдаленные последствия длительного голодания детей и подростков (секционные данные). Жизнь и смерть в блокированном Ленинграде. СПб.: Дмитрий Буланин; 2001: 227–44.
 22. Хорошина Л.П. Голодание в детстве как причина болезней в старости (на примере малолетних жителей блокированного Ленинграда). СПб.: Издательский Дом МАПО; 2002: 187.
 23. Хорошина Л.П., Агеенко Е.М., Новикова В.П. и др. Особенности соматических заболеваний у пожилых людей, переживших в детстве длительные периоды голодания. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2005; 6 (1): 223–6.
 24. Хорошина Л.П., Новикова В.П., Агеенко Е.М. и др. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у пожилых людей, переживших в детстве длительное голодание. Клиническая геронтология. 2006; 12 (1): 9–11.
 25. Хорошина Л.П., Жаворонкова Н.В. Голодание в детстве и сахарный диабет в пожилом возрасте. Успехи геронтологии. 2008; 21(4): 684–7.
 26. Хорошина Л.П., Тюрин А.Г., Седов В.М. и др. Отдаленные последствия голодания детей и подростков. В кн.: Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина, В.П. Новиковой «Пищевое поведение и пищевое программирование у детей». М.: Медпрактика; 2015: 188–215.
 27. Хорошина Л.П. Голод, как определяющий фактор жизни женщин и детей в блокированном Ленинграде (1941–1944 гг.). В кн.: Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина, В.П. Новиковой «Пищевое поведение и пищевое программирование у детей». Санкт-Петербург: Медпрактика-М; 2015: 177–88.
 28. Хорошина Л.П., Каканов А.М., Ивченко Ю.С., Жаворонкова Н.В. Частота сахарного диабета у пожилых людей, переживших в детстве голод в блокированном Ленинграде. Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения заболеваний у ветеранов Великой Отечественной войны в многопрофильном стационаре: Сборник научных трудов. Санкт-Петербург: Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена; 2015: 174–7.
 29. Хорошина Л.П. Голодание в детстве и ожирение в пожилом возрасте. Актуальные вопросы педиатрии и перинатологии: сборник работ, посвященный 35-летию ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова». СПб.: ИнформМед; 2015: 294–5.
 30. Хорошина Л.П. Медико-социальные условия жизни населения в блокированном Ленинграде. 70-летний юбилей Санкт-Петербургского клинического госпиталя для ветеранов войн: время и обстоятельства (1946–2016 гг.). Санкт-Петербург: Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена; 2016: 20–34.
 31. Хорошина Л.П., Шабров А.В., Буйнов Л.Г. Голодание в детстве и ожирение у людей старших возрастных групп. Педиатр. 2017; 8(6): 56–61.
 32. Хорошина Л.П., Чурилов Л.П. Метаболические и патофизиологические нарушения при длительном голодании человека. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018; 2: 109–16.
 33. Хорошина Л.П., Иванов Д.О. Голодание в детстве и болезни в старости. На примере малолетних жителей блокированного Ленинграда. Издание 2-е, дополненное и исправленное. СПб.: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 2020.
 34. Хромов Б.М., Свешников А.В. Здравоохранение Ленинграда. Л.: Лениздат; 1969: 206.
 35. Черноруцкий М.В. Проблемы алиментарной дистрофии. Работы ленинградских врачей за годы Отечественной войны. Л.: 1943; 3: 8.
 36. Черноруцкий М.В. Алиментарная дистрофия в блокированном Ленинграде. Л.: Медгиз; 1947.
 37. Ягашкина С.И., Разоренов Т.С., Семенова О.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность у жителей блокированного Ленинграда, клинко-социальные аспекты. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2014; 9(2): 559–70.

38. Barker D.J.P., Gluckman P.D.K.M., Godfrey K.M. et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993; 341: 938–41.
39. Barker D.J.P. Commentary: Intrauterine nutrition may be important. *BMJ*. 1999; 318: 1477–8.
40. De Onis M., Frongillo E.A., Blossner M. Is malnutrition declining? An analysis of changes in levels of child malnutrition since 1980. *Bull. of the World Health Organization*. Geneva. 2000; 78(10): 1222–33.
41. Gulina M.A. The siege of Leningrad (1941–1944): memories of the survivors who have lived through the trauma. *Psychology in Russia: State of the Art*. 2013; 6(2): 103–13.
42. Глобальный голод продолжает расти, говорится в новом докладе ООН. Пресс-релиз на сайте ВОЗ. Доступен по: <https://www.who.int/ru/news/item/11-09-2018-global-hunger-continues-to-rise-new-un-report-says>.

REFERENCES

1. Barber D.D., Cherepenina N.Yu., Frolov M.I. i dr. Zhizn' ismert' v blokirovannom Leningrade. [Life and death in blockaded Leningrad]. Istoriko-meditsinskiy aspekt Akademiyavoenno-istoricheskikh nauk. Sankt-Peterburg: Dmitriy Bulanin Publ., 2001. (in Russian)
2. Bel'mer S.V., Havkin A.I., Novikova V.P. i dr. Pishchevoe povedenie i pishchevoe programmirovaniye u detey [Eating behavior and food programming in children]. Sankt-Peterburg: Medpraktika-M; 2015 (in Russian).
3. Volynskiy Z.M. Zabolevaniya serdtsa i sudov. [Diseases of the heart and blood vessels]. Sbornik nauchnykh trudov. Leningrad: Meditsina Publ., 1969. (in Russian).
4. Geftter Yu.M. Biokhimicheskiye izmeneniya v organizme pri alimentarnoy distrofii. [Biochemical changes in the body with alimentary dystrophy]. Nauchnyye nablyudeniya za 2 goda Otechestvennoy Voyny. Pod red. I.D. Strashuna. Narkomzdrav SSSR, gosud. izd-vo med. literatury, Len. otd. 1944: 7–12. (in Russian).
5. Glushchenko V.A., Irkliencko E.K. Serdechno-sosudistaya zabolevaemost' — odna iz vazhneyshikh problem zdoravoohraneniya [Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems]. *Medicina i organizatsiya zdoravoohraneniya*. 2019; 4(1): 56–63 (in Russian).
6. Golovchiner I. Preniya po dokladu Shtefko V.G. O vliyaniy golodaniya na fiziche-skoye razvitiye podrastayushchego pokoleniya v Rossii. [About the influence of starvation on the physical development of the younger generation in Russia]. *Zhurnal po izucheniyu rannego detskogo vozrasta*. 1923; II(1-2): 21. (in Russian).
7. Danilevich M.G. Golodnaya bolezni u detey Petrograda v 1918–19 godu po dannym detskoy bol'nitsy imeni Filatova. [Hunger disease in children of Petrograd in 1918–19, according to the Filatov Children's Hospital]. *Zhurnal po izucheniyu rannego detskogo vozrasta*. 1923; II(1-2): 176–7. (in Russian).
8. Kuritsyna S.I. Diagnostika i lecheniye ateroskleroza bryushnoy aorty i sonnykh ar-teriy u bol'nykh zhelchnokamennoy bolezniyu. [Diagnostics and treatment of atherosclerosis of the abdominal aorta and carotid arteries in patients with cholelithiasis]. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Ivanovo; 2000. (in Russian).
9. Lang G.F. Klinika alimentarnoy distrofii. [Clinic of alimentary dystrophy]. *Trudy 1-oy terapevticheskoy konf. Gor'kiy*. 1943: 406–24. (in Russian).
10. Leningrad v osade. [Leningrad is under siege]. Sb. dokumentov o geroicheskoy oborone Leningrada v gody Velikoy Otechestvennoy Voyny. 1941–1944. Pod red. A.R. Dzeniskevicha. Sankt-Peterburg: Liki Rossii Publ.; 1995: 187–360. (in Russian).
11. Lepskiy Ye.M. O vliyaniy golodaniya na detskiy organizm. [About the effect of fasting on the child's body]. *Zhurnal po izucheniyu rannego detskogo vozrasta*. 1923; II(1-2): 18–20. (in Russian).
12. Myasnikov A.L. Klassifikatsiya, klinika i lecheniye alimentarnoy distrofii. [Classification, clinical picture and treatment of alimentary dystrophy]. Sb. rabot pod red. A.L. Myasnikova. Leningrad–Moskva: Voenmorizdat Publ.; 1945: 3–15. (in Russian).
13. Pavlov D.V. Leningrad v blokade. [Leningrad is under siege]. Moskva: Meditsina Publ.; 1969. (in Russian).
14. Rachkov B.M., Yur'yev P.V., Makarov V.P. Iskhopdy dlitel'nogo golodaniya u lits, pe-rezhivshikh blokadu Leningrada i chlenov ikh semey. Osteokhondrozy i pogranichnyye so-stoyaniya. [Outcomes of prolonged starvation in persons who survived the blockade of Leningrad and their families. Osteochondrosis and borderline states]. Sb. nauchn. trudov. Sankt-Peterburg; 1993: 13–8. (in Russian).
15. Sveshnikov A.V. Zdravookhraneniye Leningrada v gody Velikoy Otechestvennoy Voyny 1941–1945 gg. [Health care of Leningrad during the Great Patriotic War of 1941–1945]. Diss. ... d-ra med nauk. Leningrad; 1964. (in Russian).
16. Stroyev Yu.I., Churilov L.P., Vasil'yev I.G. Blokada Leningrada i zdorov'ye pozhi-lykh i starykh «Blokadnikov». [The Siege of Leningrad and the health of the elderly and old «Blockade»]. *Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2010; 5(1): 468–71. (in Russian).
17. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P. Pitanie, mikrobiocenozy i intellekt cheloveka [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpecLit; 2006 (in Russian).
18. Tur A.F. Rasstroystva pitaniya i drugiye zabolevaniya u detey Leningrada v 1941–1943 gg. [Eating disorders and other diseases in children of Leningrad in 1941–1943]. *Pediatrics*. 1944; 4: 10–6. (in Russian).

19. Khoroshinina L.P., Ageyenko Ye.M. Osobennosti somaticheskikh zabolevaniy u pozhi-lykh lyudey, perezhivshikh v detstve dlitel'nyye periody golodaniya. [Features of somatic diseases in the elderly who survived long periods of fasting in childhood]. 2005. (in Russian).
20. Khoroshinina L.P. Izmeneniye chastoty i kharaktera somaticheskikh zabolevaniy u lyudey srednego i pozhilogo vozrasta, perezhivshikh blokadu Leningrada v detskom ili podrostkovom periode zhizni (seksionnyye dannyye). [Changes in the frequency and nature of somatic diseases in middle-aged and elderly people who survived the blockade of Leningrad in childhood or adolescence (sectional data)]. Mat. mezhdun. nauchn. Konf. "Zhizn' i smert' v blokirovannom Leningrade. Istoriko-meditsinskiy aspekt". Sankt-Peterburg: Petropolis Publ.; 2001: 65–79. (in Russian).
21. Khoroshinina L.P., Barber D.D., Dzeniskevich A.R. Otdalennyye posledstviya dli-tel'nogo golodaniya detey i podrostkov (seksionnyye dannyye). [Long-term consequences of prolonged starvation in children and adolescents (sectional data)]. Zhizn' i smert' v blokirovannom Leningrade. Sankt-Peterburg: Dmitriy Bulanin Publ.; 2001: 227–44. (in Russian).
22. Khoroshinina L.P. Golodaniye v detstve kak prichina bolezney v starosti (na primere maloletnikh zhiteley blokirovannogo Leningrada). [Starvation in childhood as a cause of illness in old age (on the example of young residents of blockaded Leningrad)]. Sankt-Peterburg: Izdatel'skiy Dom MAPO; 2002: 187. (in Russian).
23. Khoroshinina L.P., Ageyenko Ye.M., Novikova V.P. i dr. Osobennosti somaticheskikh zabolevaniy u pozhi-lykh lyudey, perezhivshikh v detstve dlitel'nyye periody golodaniya. [Features of somatic diseases in the elderly who survived long periods of fasting in childhood]. Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova. 2005; 6 (1): 223–6. (in Russian).
24. Khoroshinina L.P., Novikova V.P., Ageyenko Ye.M. i dr. Morfofunktsional'noye sostoyaniye slizistoy obo- lochki zheludka u pozhi-lykh lyudey, perezhivshikh v detstve dlitel'noye golodaniye. [Morphofunctional state of the gastric mucosa in elderly people who experienced prolonged starvation in childhood]. Klinicheskaya gerontologiya. 2006; 12 (1): 9–11. (in Russian).
25. Khoroshinina L.P., Zhavoronkova N.V. Golodaniye v detstve i sakharnyy diabet v pozhilom vozraste. [Fasting in childhood and diabetes mellitus in old age]. Uspekhi gerontologii. 2008; 21(4): 684–7. (in Russian).
26. Khoroshinina L.P., Tyurin A.G., Sedov V.M. i dr. Otdalennyye posledstviya golodaniya detey i podrostkov. [Long-term effects of starvation in children and adolescents] V kn.: Pod red. S.V. Bel'mera, A.I. Khavkina, V.P. Novikovoy «Pishchevoye povedeniye i pishchev- oye programmirovaniye u detey». Moskva: Medprak- tika Publ.; 2015: 188–215. (in Russian).
27. Khoroshinina L.P. Golod, kak opredelyayushchiy faktor zhizni zhenshchin i detey v blokirovannom Leningrade (1941–1944 gg.). [Hunger as a determin- ing factor in the life of women and children in the blockaded Leningrad (1941–1944)]. V kn.: Pod red. S.V. Bel'mera, A.I. Khavkina, V.P. Novikovoy «Pish- chevoye povedeniye i pishchevoye programmirovani- ye u detey». Sankt-Peterburg: Medpraktika-M Publ.; 2015: 177–88. (in Russian).
28. Khoroshinina L.P., Kakanov A.M., Ivchenko Yu.S., Zhavoronkova N.V. Chastota sa-kharnogo diabeta u pozhi-lykh lyudey, perezhivshikh v detstve golod v blokirovannom Leningrade. [Frequency of diabe- tes mellitus in elderly people who survived hunger in childhood in the blocked Leningrad]. Aktual'nyye voprosy kliniki, diagnostiki i lecheniya zabolevaniy u veteranov Velikoy Otechestvennoy voyny v mno- goprofil'nom statsionare: Sbornik nauchnykh trudov. Sankt-Peterburg: Rossiyskiy gosudarstvennyy peda- gogicheskiiy universitet im. A.I. Gertsena; 2015: 174–7. (in Russian).
29. Khoroshinina L.P. Golodaniye v detstve i ozhireni- ye v pozhilom vozraste. [Fasting in childhood and obesity in old age]. Aktual'nyye voprosy pediatrii i perinatologii: sbornik rabot, posvyashchennyy 35-letiyu FGBU «SZFMITS im. V.A. Almazova». Sankt-Peterburg: InformMed Publ.; 2015: 294–5. (in Russian).
30. Khoroshinina L.P. Mediko-sotsial'nyye usloviya zhizni naseleniya v blokirovannom Leningrade. [Med- ical and social living conditions of the population in the blockaded Leningrad]. 70-letniy yubiley Sankt-Pe- terburgskogo klinicheskogo gosptalya dlya veteran- ov voyn: vremya i obstoyatel'stva (1946–2016 gg.). Sankt-Peterburg: Rossiyskiy gosudarstvennyy peda- gogicheskiiy universitet im. A.I. Gertsena; 2016: 20–34. (in Russian).
31. Khoroshinina L.P., Shabrov A.V., Buynov L.G. Golodaniye v detstve i ozhireniye u lyudey starshikh voznrastnykh grupp. [Childhood starvation and obesity in older people]. Pediatr. 2017; 8(6): 56–61. (in Rus- sian).
32. Khoroshinina L.P., Churilov L.P. Metabolicheskiye i patofiziologicheskkiye narusheniya pri dlitel'nom golodanii cheloveka. [Metabolic and pathophysiol- ogical disturbances during prolonged human fasting]. Mediko-biologicheskkiye i sotsial'no-psikhologichesk- iye problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsi- yakh. 2018; 2: 109–16. (in Russian).
33. Khoroshinina L.P., Ivanov D.O. Golodaniye v detstve i bolezni v starosti. [Starvation in childhood and illness in old age]. Na primere maloletnikh zhiteley blokiro- vannogo Leningrada. Izdaniye 2-ye, dopolnennoye i ispravlennoye. Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskiiy

- gosudarstvennyy pediatricheskiy meditsinskiy universitet; 2020. (in Russian).
34. Khromov B.M., Sveshnikov A.V. Zdravookhraneniye Leningrada. [Healthcare of Leningrad]. Leningrad: Lenizdat Publ.; 1969: 206. (in Russian).
 35. Chernorutskiy M.V. Problemy alimentarnoy distrofiy. [Problems of alimentary dystrophy]. Raboty leningradskikh vrachey za gody otechestvennoy voyny. Leningrad: 1943; 3: 8. (in Russian).
 36. Chernorutskiy M.V. Alimentarnaya distrofiya v blokirovannom Leningrade. [Alimentary dystrophy in blockaded Leningrad]. Leningrad: Medgiz Publ.; 1947. (in Russian).
 37. Yagashkina S.I., Razorenov T.S., Semenova O.N. i dr. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' u zhiteley blokirovannogo Leningrada, kliniko-sotsial'nyye aspekty. [Chronic heart failure in residents of blockaded Leningrad, clinical and social aspects]. Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya. 2014; 9(2): 559–70. (in Russian).
 38. Barker D.J.P., Gluckman P.D.K.M., Godfrey K.M. et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet. 1993; 341: 938–41.
 39. Barker D.J.P. Commentary: Intrauterine nutrition may be important. BMJ. 1999; 318: 1477–8.
 40. De Onis M., Frongillo E.A., Blossner M. Is malnutrition declining? An analysis of changes in levels of child malnutrition since 1980. Bull. of the World Health Organization. Geneva. 2000; 78(10): 1222–33.
 41. Gulina M.A. The siege of Leningrad (1941–1944): memories of the survivors who have lived through the trauma. Psychology in Russia: State of the Art. 2013; 6(2): 103–13.
 42. Global'nyy golod prodolzhayet rasti, govornitsya v novom doklade OON. Press-reliz na sayte VOZ. Dostupen po: <https://www.who.int/ru/news/item/11-09-2018-global-hunger-continues-to-rise-new-un-report-says>.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ИНТЕЛЛЕКТ ЧЕЛОВЕКА

© Екатерина Андреевна Горлова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Екатерина Андреевна Горлова — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: gorlovaeca@inbox.ru

Поступила: 01.04.2021

Одобрена: 12.05.2021

Принята к печати: 21.06.2021

РЕЗЮМЕ. Микробиота кишечника выполняет множество функций, а длительные нарушения в этой системе коррелируют с проявлением различных заболеваний. Показано, что заселение и последующее развитие кишечной микробиоты в раннем возрасте играет важную роль в нормализации когнитивного, моторного и эмоционального развития человека и даже определяет будущее общее и психическое здоровье индивида. Влияние микробиоты кишечника на интеллект человека определяется осью микробиота — кишечник — мозг, которая активно изучается с помощью микробиологических методик как в экспериментальных исследованиях, так и в наблюдательных и интервенционных исследованиях на животных и людях. Система «микробиота–кишечник–мозг» представляет собой двустороннюю сеть коммуникаций между кишечником и мозгом, одной из функциональных ролей которой является влияние микробиоты кишечника на многие аспекты развития и функционирования центральной нервной системы. Основным механизмом, лежащим в основе указанных сообщений, является синтез нейроактивных соединений, к которым относятся нейромедиаторы, гормоноподобные вещества и другие бактериальные метаболиты. Исследования о влиянии микробиоты кишечника на интеллект человека касаются не только идентификации конкретных бактериальных агентов, продуцирующих нейроактивные компоненты, но и их фактического вклада в изменения когнитивных функций, долговременной и кратковременной памяти, особенностям внимания, а также потенциального участия в профилактике и лечении депрессивных расстройств и деменции. Микробиоту кишечника относят к одному из важных средовых факторов реализации генетической и эпигенетической программы развития нервной системы, в том числе и интеллекта человека. Настоящий обзор посвящен анализу литературных данных по теме изучения влияния кишечной микробиоты на интеллект человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота кишечника; интеллект; ось микробиота — кишечник — мозг; нейромедиаторы; желудочно-кишечный тракт; пробиотики.

MICROBIOTA AND INTELLECT

© Ekaterina A. Gorlova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Ekaterina A. Gorlova — Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: gorlovaeca@inbox.ru

Received: 01.04.2021

Revised: 12.05.2021

Accepted: 21.06.2021

SUMMARY. The gut microbiota is responsible for a multitude of vital functions, and prolonged disfunctions related to this system (dysbiosis) can be correlated with manifestation of different pathologies. Colonization and subsequent development of intestinal microbiota at an early age can play an important role in normalizing a person's cognitive, motor and emotional development and can even define future general and mental health. The influence of the gut microbiota on

human intellect is based on the microbiota — gut — brain axis, which is actively studied with microbiological techniques and lab animal models, however, observational and interventional studies involving humans are also conducted. This is a two-dimensional communication network between the intestine and the brain, and one of its functional roles is influence of gut microbiota on multiple aspects of development and functioning of the central nervous system involving several mechanisms, the most studied of which is the synthesis of neuroactive compounds such as neurotransmitters, hormone-like substances and other bacterial metabolites. Research conducted in the context of the influence of the gut microbiota on human intellect is focused not only on the identification of specific bacterial agents producing neuroactive components, but also on their actual contribution to changes in cognitive functions, long-term and short-term memory, attention, as well as on their potential participation in the prevention and treatment of depressive disorders and dementia. The gut microbiota can be defined as one of important environmental factors in the implementation of the genetic and epigenetic program for the development of the nervous system including human intellect. This review is focused on the analysis of the literature sources containing data on studying the influence of the gut microbiota on human intellect.

KEY WORDS: gut microbiota; cognition; microbiota — gut — brain axis, neurotransmitters; gastrointestinal tract; probiotics.

ВВЕДЕНИЕ

В желудочно-кишечном тракте человека обитает около 10^{13} – 10^{14} клеток микроорганизмов общей массой более 2 кг, что примерно в 10 раз превышает количество собственных клеток в нашем организме. Оценка числа видов варьирует, однако имеются данные о том, что микробиом взрослого человека состоит более чем из 1000 видов и 7000 штаммов [19], причем преобладают бактерии, в основном строгие анаэробы, а также вирусы, простейшие, археи и грибы. Микробиом в значительной степени определяется двумя бактериальными филотипами — *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, в меньшей степени присутствуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria* [7]. Структура и состав микробиоты кишечника отражают комплекс конкурентных и симбиотических взаимосвязей и зависят от большого числа факторов, в том числе этнических, физиолого-генетических, социокультурных, связанных с образом жизни, с типом и режимом питания человека. Доказано [1], что длительные нарушения в микробиологической системе (дисбиоз), возникшие в результате различных экзо- и эндогенных факторов, играют значимую роль в ослаблении иммунитета, развитии аллергии и метаболического синдрома, а также коррелируют с проявлением различных заболеваний. Как известно, микробиота кишечника выполняет множество функций: она образует кишечный барьер, стимулирует регенерацию эпителиальных клеток кишечника, участвует в продукции слизи и питании слизистой обо-

лочки, производя короткоцепочечные жирные кислоты; участвует в созревании иммунной системы, стимулируя врожденную иммунную систему на ранней стадии жизни, а также приобретенный иммунитет в течение всей жизни, стимулируя местные и системные иммунные реакции, сохраняя состояние «низкой степени физиологического воспаления», которое является механизмом защиты от различных патогенов; синтезирует и метаболизирует определенные питательные вещества, гормоны и витамины; играет важную роль в удалении лекарств и ядов; а также выполняет роль защитной конкуренции в кишечнике, производя вещества, которые могут подавлять рост патогенных микроорганизмов [9, 31]. Колонизация желудочно-кишечного тракта человека микроорганизмами начинается с момента его рождения, затем микробиота дополняется, развивается и формируется примерно до возраста 3 лет, когда она уже близка по составу к микрофлоре взрослого человека. Заселение и последующее развитие кишечной микробиоты в раннем возрасте играет важную роль в нормализации когнитивного, моторного и эмоционального развития человека и даже может определять будущее общее и психическое здоровье человека [1, 4, 19].

ОСЬ МИКРОБИОТА — КИШЕЧНИК — МОЗГ

Ось микробиота — кишечник — мозг является двунаправленной сетью коммуникаций между микробиотой кишечника и мозгом [19, 31]. Концепция оси — центральная нервная система (ЦНС) — желудочно-кишечный

тракт (ЖКТ) возникла в XIX в., впервые была выявлена Уильямом Джеймсом и Карлом Ланге (William James and Carl Lange) в 1880 г., затем развивалась исследованиями И.П. Павлова [3]. В последние несколько десятилетий произошло признание роли микроорганизмов в поддержании гомеостаза макроорганизма, поэтому ось ЦНС — ЖКТ была дополнена микробиотой. Указанная ось использует 4 основных носителя информации для связи между кишечником и мозгом [19, 20, 31]:

- 1) нейронные связи, передающие сигналы по блуждающему нерву и спинномозговым афферентным нейронам;
- 2) иммунные реакции, протекающие с участием про- и противовоспалительных цитокинов;
- 3) эндокринные взаимодействия, реализуемые за счет гормонов кишечника;
- 4) микробные факторы, непосредственно попадающие в мозг через кровоток или взаимодействующие с другими вышеперечисленными путями передачи информации; известно, например, воздействие бактериальных метаболитов на чувствительные окончания блуждающего нерва, стимуляция энтеральной нервной системы, регуляция высвобождения нейротрансмиттеров энтерохромаффинными клетками кишечника и модуляция иммунной системы.

МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

При изучении функциональной роли оси микробиота — кишечник — мозг было установлено [1] влияние кишечной микробиоты на многие фундаментальные особенности развития и функционирования центральной нервной системы: реакция на стресс, нейропластичность, рост и выживание нейронов, экспрессия рецепторов и нейротрансмиссия. Влияние микробиоты кишечника на развитие и состояние познавательных способностей человека на данный момент не до конца изучено, однако известно, что оно может осуществляться за счет действия нейроактивных соединений, синтезируемых микроорганизмами кишечника, к которым относятся нейромедиаторы, гормоноподобные вещества и другие бактериальные метаболиты, такие как катехоламины, серотонин, аминокислоты, пептиды, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК).

Катехоламины. Норадреналин и дофамин исследуются как нейротрансмиттеры,

участвующие в формировании памяти, проявлении эмоций, регуляции эндокринной системы [1]. С помощью метода жидкостной хроматографии количественно определялось наличие и концентрация катехоламинов в культурах различных бактерий. Норадреналин был обнаружен в культурах *Bacillus mycoides*, *B. subtilis*, *Proteus vulgaris* и *Serratia marcescens*, дофамин — в культурах *B. subtilis*, *B. mycoides*, *B. cereus*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* и *E. coli*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumonia* и других; помимо этого у некоторых штаммов была выявлена способность продуцировать предшественник дофамина — ДОФА [7]. Предполагается, что эти катехоламины секретируются бактериями для осуществления коммуникации с организмом хозяина и другими представителями микробиоты [1, 7].

В настоящее время проведены исследования [6, 18], которые связывают изменения в кишечной микробиоте и дофаминергическую нейротрансмиссию. Авторы обращают внимание на особенности мезо-кортико-лимбической системы, или системы вознаграждения (подкрепления) мозга, связанной с формированием аддиктивного поведения. Дофамин, по мнению этих исследователей, является основным регулятором таких когнитивных функций, как принятие решений, внимание, память, мотивация.

Серотонин. Серотонинергическая система образует диффузную сеть в центральной нервной системе и играет значительную роль в регуляции настроения и когнитивных функций, при этом низкий уровень серотонина в мозге связан с плохой памятью и подавленным настроением [22]. Способность продуцировать серотонин была выявлена у *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Rhodospirillum rubrum*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli* K-12, *M. morganii*, *K. pneumonia*, *H. alvei*, *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* MG 1363, *L. lactis* subsp. *lactis* IL 1403, *L. plantarum*, *L. Helveticus* [1, 7]. Серотонин, связывая элементы оси микробиота — кишечник — мозг, является значимой ее частью, поскольку действует как нейромедиатор и в ЦНС, и в энтерической нервной системе. Центральная выработка серотонина составляет всего 5% общего синтеза серотонина в организме человека, при этом подавляющее большинство серотонина производится на периферии, в таких тканях, как кости, молочные железы, поджелудочная железа; однако желудочно-кишечный тракт является самым крупным его источником: энтерохромаффин-

ные клетки в эпителии желудочно-кишечного тракта обеспечивают около 90% всего синтеза серотонина [22]. Исследования показали [29], что изменения в микробиоте кишечника способствуют модуляции сигнала серотонина, а снижение экспрессии транспортера серотонина может быть связано со сдвигом в микробиоте кишечника от гомеостаза к микробиоте воспалительного типа.

Аминокислоты. В настоящее время выявлено [1, 22], что в кишечнике синтезируются аминокислоты, такие как аспарагиновая, глутаминовая, гамма-аминомасляная, глицин, таурин и другие, обладающие ауторегуляторными функциями в популяциях некоторых бактерий.

Аминокислота триптофан, которая является основным предшественником серотонина, также синтезируется кишечной микробиотой. Вырабатываются аминокислоты различными бактериями, в том числе симбиотическими, и наиболее важными продуцентами являются *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [7]. Указанные аминокислоты принимают участие в образовании нервных клеток, улучшают проводимость и возбудимость нейронов [1]. Проведенные экспериментальные исследования показали [1, 26], что в группе стерильных мышей, в отличие от группы мышей, колонизированных кишечной микробиотой, были выявлены низкие концентрации триптофана, тирозина и глутамина в головном мозге, а также отмечалось тревожное поведение, которое сопровождалось снижением экспрессии митохондриальной РНК (мРНК) субъединицы N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора в миндалевидном теле, повышением экспрессии нейротрофического фактора головного мозга, снижением экспрессии рецептора серотонина 1A (5HT1A) в зубчатой извилине гиппокампа [26].

Глутаминовая кислота, или глутамат, образуемая бактериями, является агонистом NMDA-рецептора и основным возбуждающим нейромедиатором в головном мозге. С дисфункцией нейромедиации глутамата связаны нарушения памяти и обучения [1, 16]. Микробиота кишечника, включая *Bacteroides vulgatus* и *Campylobacter jejuni*, влияет на метаболизм глутамата и снижает содержание метаболита глутамата 2-кето-глутараминовой кислоты, при этом кишечные бактерии с глутамат-рацемазой, включая *Corynebacterium glutamicum*, *Brevibacterium lactofermentum* и *Brevibacterium avium*, могут превращать l-глутамат в d-глутамат. Имеются данные о том,

что d-глутамат, метаболизируемый кишечными бактериями, может влиять на NMDA-рецепторы и улучшать когнитивные функции у пациентов с деменцией [16].

Продуктом декарбоксилирования глутаминовой кислоты является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), которая также продуцируется *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [1]. ГАМК частично проникает через кишечный и гематоэнцефалический барьеры. Эффекты этой кислоты обусловлены совместным действием ГАМК эукариотического, микробного и пищевого происхождения и проявляются релаксирующим, успокаивающим действием, улучшением внимания, сна, памяти, повышением психической активности, продуктивности мышления, восстановлением движений, речи, метаболизма в головном мозге, антиоксидантным действием и т.д. [7]. Лечение мышей молочнокислыми бактериями *Lactobacillus rhamnosus* вызывало изменения ГАМК-рецепторов в коре гиппокампа и миндалевидном теле по сравнению с контрольной группой животных, снижало уровень кортикостерона, уменьшало склонность к тревожности и депрессии, однако эти эффекты не были обнаружены у ваготомированных мышей, что объясняется ролью блуждающего нерва как основного модулирующего канала связи между кишечными бактериями и мозгом [22].

Пептиды. Нейропептиды, такие как субстанция P, кальцитонин-ген-связанный пептид, нейропептид Y (NPY), вазоактивный кишечный полипептид, соматостатин и фактор высвобождения кортикотропина, также имеют значение в двусторонней связи кишечника с мозгом, так как помимо работы в качестве нейромедиаторов, многие биологически активные пептиды также функционируют как гормоны кишечника [20]. Так, NPY и пептид YY (PYY) — два члена семейства пептидов PP-fold. В то время как PYY почти исключительно экспрессируется энтероэндокринными клетками, NPY обнаруживается на всех уровнях оси кишечник — мозг и мозг — кишечник. На функцию высвобождающих PYY энтероэндокринных клеток непосредственно влияют КИЖК, вырабатываемые кишечной микробиотой из неперевариваемых волокон, в то время как NPY может контролировать влияние кишечной микробиоты на воспалительные процессы, боль, когнитивные функции и поведение [21]. Однако влияние нейропептидов на взаимодействие между микробиотой кишечника и мозгом еще предстоит проанализировать [20].

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Кишечник — это основное место синтеза КЦЖК, которые образуют бактерии толстой кишки при ферментации неперевариваемой клетчатки. К КЦЖК относятся пропионовая, уксусная и другие кислоты, но наиболее активной из них является масляная кислота [15]. КЦЖК не являются нейроактивными соединениями, они действуют на функционирование нейронов другими путями [1, 3, 15, 17]:

- участвуют в модуляции экспрессии генов путем подавления деацетилирования гистоновых белков и влияют на экспрессию нейротрофического фактора мозга в гиппокампе, который активен в областях головного мозга и подкорковых структур, участвующих в процессах обучения, формирования памяти и функционировании других познавательных способностей;
- взаимодействуют с G-белками трансмембранных рецепторов, которые активируют пути передачи сигналов внутри клетки, в первую очередь сигнальные пути цАМФ и фосфатидилинозитола, что приводит к противовоспалительным эффектам в головном мозге;
- имеют прямые и косвенные эффекты на энергетический метаболизм и работу митохондрий, являются непосредственным субстратом для бета-окисления и регулируют гены, участвующие в митохондриальном биогенезе и синтезе многих метаболических белков за счет ингибирования деацетилирования гистоновых белков.

К нейроактивным соединениям, которые образуются в кишечнике, также относятся: ацетилхолин, гистамин, окись азота, витамины группы В и другие биологически активные соединения [1, 20, 31].

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА ПОЗНАВАТЕЛЬНЫЕ СПОСОБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Хотя метаболические процессы в толстой кишке могут казаться и не связанными с процессами в головном мозге, но, например, при многих неврологических заболеваниях в головном мозге возникает энергетический дисгомеостаз из-за возрастающих энергетических потребностей нервных клеток головного мозга [15]. В настоящее время доказывается связь между питанием человека, состоянием его микробиоты в кишечнике и

психическим здоровьем, интеллектуальными способностями [4–6, 8–10, 11]. В последние годы были опубликованы работы, в которых показано положительное влияние пробиотических бактерий, в частности *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, на функционирование нервной системы животных и человека, и такие бактерии были названы психобиотиками [1]. Проведенные наблюдательные и интервенционные исследования на животных с экспериментальным моделированием болезни Альцгеймера подтверждают концепцию регуляции когнитивных симптомов с функционированием оси микробиота — кишечник — мозг. Модуляция активности блуждающего нерва, бактериальный синтез нейроактивных веществ, воспаление и отложение амилоида являются основными механизмами, участвующими в этой связи [30].

Хорошо известно, что дисбиоз кишечника связан с многочисленными заболеваниями человека, но влияние этого состояния на интеллект изучено недостаточно, поэтому до сих пор не сформулированы клинические рекомендации по этой теме [30]. Тем не менее научные работы по этой теме проводятся. Известно наблюдение за 43 людьми в возрасте 50–85 лет [25], которые прошли когнитивное тестирование и предоставили образцы кала для секвенирования микробиома кишечника. В результате исследования были выявлены статистически достоверные различия в разнообразии и процентном соотношении *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*, выявлялась значимая корреляция с показателями когнитивных тестов, особенно для *Verrucomicrobia* при сопоставлении с результатами тестов на внимание и с оценкой целенаправленной деятельности людей. По результатам оценки аффективных, когнитивных функций и данных биохимических показателей был проведен анализ психобиотических и иммуномодулирующих эффектов пробиотических бактерий *Lactobacillus Plantarum* 299v (LP299v) [12, 27] у пациентов с выраженным депрессивным расстройством, проходящих лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Авторами обследовано 79 человек с выраженными депрессивными расстройствами, принявших участие в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Участники получали либо СИОЗС с пробиотиком LP299v (n=40) в течение 8 недель, либо СИОЗС с плацебо пробиотика (n=39) в течение

ние того же периода. Использование СИОЗС с пробиотическими бактериями *Lactobacillus Plantarum 299v* улучшило когнитивные показатели и снизило концентрацию кинуренина у пациентов с большим депрессивным расстройством. Показано [15], что высокое содержание клетчатки в рационе питания может повысить уровень КЦЖК и способствовать не только улучшению когнитивных функций, но и профилактике деменции [15, 17].

В настоящее время показано, что западная диета, богатая насыщенными жирами и простыми углеводами, может влиять на состав микробиоты кишечника и впоследствии на уровень когнитивных функций макроорганизма. Было проведено исследование фекальной микробиоты у мышей [24], которых разделили на две группы наблюдения: основная группа включала животных, получавших питание с повышенным содержанием либо сахара, либо жиров, и контрольная группа, состоящая из мышей, находившихся на диете с нормальным составом пищевого рациона и с нормальной калорийностью. В основной группе (по сравнению с контрольной) был выявлен высокий процент *Clostridiales* и более низкая экспрессия *Bacteroidales*, а также зафиксировано отставание в развитии животных, снижение обучаемости, проблемы с долговременной и кратковременной памятью.

В настоящее время известны возрастные изменения кишечной микрофлоры и ее влияние на когнитивные способности человека. Исследование, проведенное Y. Li и соавт. (2020) [23], показало, что после проведения трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) от старых крыс к молодым у последних уменьшилась региональная однородность в медиальной префронтальной коре и гиппокампе; изменились синаптические структуры и уменьшились дендритные шипики; снизилась экспрессия нейротрофического фактора головного мозга (ген BDNF), субъединицы NMDA-рецептора NR1 и синаптофизина; увеличилась экспрессия конечных продуктов гликирования, то есть у молодых крыс после проведенной им ТФМ от старых крыс наблюдалось снижение когнитивных функций. Кроме того, у молодых крыс увеличился уровень провоспалительных цитокинов и показателей окислительного стресса, что указывает на связь процессов воспаления, окислительного стресса с процессами когнитивного снижения при старении, связанного с кишечным микробиомом. Авторы предполагают, что восстановление гомеостаза микробиоты у по-

жилых людей может улучшить их когнитивные функции. Предположение, высказанное в исследованиях [23], может экстраполироваться только на результаты их эксперимента на крысах и не может быть однозначно перенесено на человека хотя бы потому, что состояние познавательных способностей у относительно здоровых пожилых и старых людей до сих пор мало изучено. Общеизвестное некогда мнение о том, что все пожилые и особенно старые люди имеют когнитивный дефицит, в настоящее время признается ошибочным [2, 13, 14]. Познавательные способности у старых людей не хуже и не лучше, чем у молодых — они иные: у людей старших возрастных групп действительно снижается, например, скорость восприятия быстро предлагаемой информации и задерживается время принятия решений [28], но у них, например, отмечается высокий процент правильно выбранных решений, причем намного больший, чем у молодых людей [2, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно сказать, что микробиота кишечника является особым органом, который участвует прямо или опосредованно во многих физиологических функциях, метаболических, поведенческих и сигнальных реакциях макроорганизма [7, 8]. Коммуникационные системы в достаточном количестве присутствуют в желудочно-кишечном тракте и имеют отношение к ряду жизненно важных функций с эволюционной точки зрения: мозг с его сенсорными системами должен взаимодействовать с кишечником в поиске подходящей пищи и ее усвоении ради метаболического выживания; кишечник нуждается в поддержании гомеостаза с обширным сообществом микроорганизмов, которые важны в том числе и для взаимосвязи с другими системами органов, включая ЦНС. Кроме того, кишечник должен различать полезные, бесполезные и опасные (антигенные, патогенные, токсичные) ингредиенты пищи и сортировать их [20]. Влияние микробиоты кишечника на функционирование познавательных функций представляет собой перспективную область исследований для определения новых стратегических решений для лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний [30]. По данным современных исследований, микробиота кишечника является важным средовым фактором реализации генетической и эпигенетической программы развития нерв-

ной системы, в том числе и когнитивных способностей человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверина О.В., Даниленко В.Н. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы. Микробиология. 2017; 86(1): 5–24.
2. Балтес П. Всевозрастной подход в психологии развития: исследование динамики подъемов и спадов на протяжении жизни. Перевод с англ. И. Ариевича. Психологический журнал. 1994; 15(1): 65–70.
3. Гурова М.М. Питание и интеллект детей и подростков. Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения: Сборник трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 29–30 ноября 2018 года. СПб.; 2018: 117–40.
4. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. и др. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(1): 6–16.
5. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М., Фоминых Ю.А. Питание, микробиота и здоровье: психо-интеллектуальные и метаболические аспекты. В кн.: Руководство по перинатологии: В двух томах. Издание 2-е, переработанное и дополненное. СПб.: Информ-Навигатор. 2019; 2: 834–57.
6. Ищенко И.О., Царакаев В.Б., Могилева А.С. и др. Роль микробиоты кишечника в патогенезе болезни Паркинсона. Russian Biomedical Research. 2021; 6(1): 31–40.
7. Олескин А.В., Эль-Регистан Г.И., Шендеров Б.А. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота–хозяин: роль нейромедиаторов. Микробиология. 2016; 85(1): 3–25.
8. Пахомова И.Г., Успенский Ю.П., Петренко В.В. Современное состояние проблемы интеллекта. В кн.: Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006: 447–514.
9. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
10. Успенский Ю.П., Конюшин А.Н. Питание и интеллектуальные возможности человека: ключ к познанию. Клиническое питание. 2004; (3): 26–8.
11. Успенский Ю.П., Шабров А.В. Питание и интеллект. Вопросы питания. 2014; 83(S3): 36.
12. Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И., Пахомова И.Г. Новая парадигма нейропсихонутрициологии. В кн.: Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006: 515–30.
13. Хорошнина Л.П. Высшие мозговые функции у пожилого и старого человека: правда и вымысел (часть 1). Личность и культура. 2009; (4): 48–51.
14. Хорошнина Л.П. Высшие мозговые функции у пожилого и старого человека: правда и вымысел (часть 2). Личность и культура. 2009; (5): 50–3.
15. Bourassa M.W., Alim I., Bultman S.J., Ratan R.R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? NeurosciLett. 2016; 20(625): 56–63.
16. Chang C.H., Lin C.H., Lane H.Y. d-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. Int J MolSci. 2020; 11; 21(8): 2676.
17. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16(8): 461–78.
18. González-Arancibia C., Urrutia-Piñones J., Illanes-González J. et al. Do your gut microbes affect your brain dopamine? Psychopharmacology (Berl). 2019; 236(5): 1611–22.
19. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. Front Physiol. 2011; 7(2): 94.
20. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. AdvExpMedBiol. 2014; 817: 195–219.
21. Holzer P., Reichmann F., Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. Neuropeptides. 2012; 46(6): 261–74.
22. Jenkins T.A., Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. Nutrients. 2016; 20; 8(1): 56.
23. Li Y., Ning L., Yin Y. et al. Age-related shifts in gut microbiota contribute to cognitive decline in aged rats. Aging (Albany NY). 2020; 1; 12(9): 7801–17.
24. Magnusson K.R., Hauck L., Jeffrey B.M. et al. Relationships between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility. Neuroscience. 2015; 6(300): 128–40.
25. Manderino L., Carroll I., Azcarate-Peril M.A. et al. Preliminary Evidence for an Association Between the Composition of the Gut Microbiome and Cognitive Function in Neurologically Healthy Older Adults. J Int Neuropsychol Soc. 2017; 23(8): 700–5.
26. Neufeld K.M., Kang N., Bienenstock J., Foster J.A. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. Neurogastroenterol Motil. 2011; 23(3): 255–64, e119.
27. Rudzki L., Ostrowska L., Pawlak D. et al. Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. Psychoneuroendocrinology. 2019; 100: 213–22.

28. Salthouse T.A. The aging of working memory. *Neuropsychology*. 1994; 8: 535–43.
29. Stasi C., Sadalla S., Milani S. The Relationship Between the Serotonin Metabolism, Gut-Microbiota and the Gut-Brain Axis. *CurrDrugMetab*. 2019; 20(8): 646–55.
30. Ticinesi A., Tana C., Nouvenne A. et al. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *ClinIntervAging*. 2018; 29; 13: 1497–1511.
31. Wang H.X., Wang Y.P. Gut Microbiota-brain Axis. *ChinMed J (Engl)*. 2016; 5; 129(19): 2373–80.
32. Zarit S.H., Zarit J.M. Mental disorders in older adults. N.Y.-London: The Guilford Press; 1998.
7. Oleskin A.V., El'-Registan G.I., Shenderov B.A. Mez-mikrobnnye khimicheskiye vzaimodeystviya i dialog mikrobiota-khozyain: rol' neyromediatorov. [Intermicrobial chemical interactions and microbiota-host dialogue: the role of neurotransmitters]. *Mikrobiologiya*. 2016; 85(1): 3–25. (in Russian).
8. Pakhomova I.G., Uspenskiy Yu.P., Petrenko V.V. Sovremennoye sostoyaniye problemy intellekta. [The current state of the problem of intelligence]. V kn.: Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2006: 447–514. (in Russian).
9. Tkachenko Ye.I., Uspenskiy Yu.P. Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka. [Nutrition, microbiocenosis and human intellect]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2006. (in Russian)
10. Uspenskiy Yu.P., Konyushin A.N. Pitaniye i intellektual'nyye vozmozhnosti cheloveka: klyuch k poznaniyu. [Human nutrition and intellectual capabilities: the key to cognition]. *Klinicheskoye pitaniye*. 2004; (3): 26–8. (in Russian).
11. Uspenskiy Yu.P., Shabrov A.V. Pitaniye i intellekt. [Nutrition and intelligence]. *Voprosy pitaniya*. 2014; 83(S3): 36. (in Russian).
12. Uspenskiy Yu.P., Tkachenko Ye.I., Pakhomova I.G. Novaya paradigma neyropsikhonutritsiologii. [New paradigm of neuropsychonutriciology]. V kn.: Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2006: 515–30. (in Russian).
13. Khoroshinina L.P. Vysshieye mozgovyye funktsii u pozhilogo i starogo cheloveka: pravda i vymysel [Higher brain functions in the elderly and the old: truth and fiction] (chast' 1). *Lichnost' i kul'tura*. 2009; (4): 48–51. (in Russian).
14. Khoroshinina L.P. Vysshieye mozgovyye funktsii u pozhilogo i starogo cheloveka: pravda i vymysel [Higher brain functions in the elderly and the old: truth and fiction] (chast' 2). *Lichnost' i kul'tura*. 2009; (5): 50–3. (in Russian).
15. Bourassa M.W., Alim I., Bultman S.J., Ratan R.R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *NeurosciLett*. 2016; 20(625): 56–63.
16. Chang C.H., Lin C.H., Lane H.Y. d-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *Int J MolSci*. 2020; 11; 21(8): 2676.
17. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(8): 461–78.
18. González-Arancibia C., Urrutia-Piñones J., Illanes-González J. et al. Do your gut microbes affect your brain dopamine? *Psychopharmacology (Berl)*. 2019; 236(5): 1611–22.
19. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*. 2011; 7(2): 94.

REFERENCE

1. Averina O.V., Danilenko V.N. Mikrobiota kishechnika cheloveka: rol' v stanovlenii i funktsionirovanii nervnoy sistemy. [Human intestinal microbiota: role in the formation and functioning of the nervous system]. *Mikrobiologiya*. 2017; 86(1): 5–24. (in Russian).
2. Baltes P. Vsevozrastnoy podkhod v psikhologii razvitiya: issledovaniye dinamiki pod'yemov i spadov na protyazhenii zhizni. [An age-old approach in developmental psychology: a study of the dynamics of ups and downs throughout life]. *Perevod s angl. I. Ariyevicha. Psikhologicheskij zhurnal*. 1994; 15(1): 65–70. (in Russian).
3. Gurova M.M. Pitaniye i intellekt detey i podrostkov. [Nutrition and intelligence of children and adolescents]. *Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskiye chteniya: Sbornik trudov 2-y Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Sankt-Peterburg, 29–30 noyabrya 2018 goda. Sankt-Peterburg; 2018: 117–40. (in Russian).*
4. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M. i dr. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskii sindrom: patogeneticheskiye paralleli. [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2020; 2(1): 6–16. (in Russian)
5. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M., Fominykh Yu.A. Pitaniye, mikrobiota i zdorov'ye: psikho-intellektual'nyye i metabolicheskiye aspekty. [Nutrition, microbiota and health: psycho-intellectual and metabolic aspects]. V kn.: *Rukovodstvo po perinatologii: V dvukh tomakh. Izdaniye 2-ye, pererabotannoye i dopolnennoye. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ. 2019; 2: 834–57. (in Russian).*
6. Ishchenko I.O., Tsarakayev V.B., Mogileva A.S. i dr. Rol' mikrobioty kishechnika v patogeneze bolezni Parkinsona. [The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease]. *Russian Biomedical Research*. 2021; 6(1): 31–40. (in Russian)

20. Holzer P., Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *AdvExpMedBiol.* 2014; 817: 195–219.
21. Holzer P., Reichmann F., Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides.* 2012; 46(6): 261–74.
22. Jenkins T.A., Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients.* 2016; 20; 8(1): 56.
23. Li Y., Ning L., Yin Y. et al. Age-related shifts in gut microbiota contribute to cognitive decline in aged rats. *Aging (Albany NY).* 2020; 1; 12(9): 7801–17.
24. Magnusson K.R., Hauck L., Jeffrey B.M. et al. Relationships between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility. *Neuroscience.* 2015; 6(300): 128–40.
25. Manderino L., Carroll I., Azcarate-Peril M.A. et al. Preliminary Evidence for an Association Between the Composition of the Gut Microbiome and Cognitive Function in Neurologically Healthy Older Adults. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017; 23(8): 700–5.
26. Neufeld K.M., Kang N., Bienenstock J., Foster J.A. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23(3): 255–64, e119.
27. Rudzki L., Ostrowska L., Pawlak D. et al. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 100: 213–22.
28. Salthouse T.A. The aging of working memory. *Neuropsychology.* 1994; 8: 535–43.
29. Stasi C., Sadalla S., Milani S. The Relationship Between the Serotonin Metabolism, Gut-Microbiota and the Gut-Brain Axis. *CurrDrugMetab.* 2019; 20(8): 646–55.
30. Ticinesi A., Tana C., Nouvenne A. et al. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *ClinIntervAging.* 2018; 29; 13: 1497–1511.
31. Wang H.X., Wang Y.P. Gut Microbiota-brain Axis. *ChinMed J (Engl).* 2016; 5; 129(19): 2373–80.
32. Zarit S.H., Zarit J.M. Mental disorders in older adults. N.Y.-London: The Guilford Press; 1998.

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© Ульяна Александровна Григорьева

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Ульяна Александровна Григорьева — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: ulana.tretyakova@yandex.ru

Поступила: 15.04.2021

Одобрена: 04.06.2021

Принята к печати: 21.06.2021

РЕЗЮМЕ. Онкологические заболевания — одна из ведущих причин смертности и инвалидизации населения. Прогресс лекарственной и лучевой терапии значительно увеличил продолжительность жизни онкологических больных благодаря передовой диагностике и инновационным схемам лечения, но вместе с тем увеличилось количество пациентов с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Проблеме кардиотоксичности посвящено много работ, но тем не менее до сих пор остается немало важных вопросов, касающихся тактики обследования и лечения подобных пациентов. В статье рассмотрена актуальная проблема кардиотоксичности химиопрепаратов, лучевой терапии, рассмотрены аритмогенные эффекты наиболее часто применяемых противоопухолевых препаратов: антрациклиновых антибиотиков. Нарушения ритма и проводимости, влияние на электрокардиографические показатели, потенциал действия кардиомиоцитов, сердечные ионные токи, вызванные химиотерапией, лучевой терапией, могут привести к снижению дозы или отмене противоопухолевых препаратов и требуют тщательного мониторингирования, совместного подхода врачей нескольких специальностей к ведению этих пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиотоксичность; химиотерапия; лучевая терапия; нарушение ритма сердца.

CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH CANCER

© Ulyana A. Grigorieva

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Ulyana A. Grigorieva — Resident of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Waldman. E-mail: ulana.tretyakova@yandex.ru

Received: 15.04.2021

Revised: 04.06.2021

Accepted: 21.06.2021

SUMMARY. Cancer is one of the leading causes of death and disability in the population. The progress of drug and radiation therapy has significantly increased the life expectancy of cancer patients, thanks to advanced diagnostics and innovative treatment regimens, but at the same time the number of patients with complications from the cardiovascular system has increased. Many works have been devoted to the problem of cardiotoxicity, but nevertheless, there are still many important questions regarding the tactics of examination and treatment of such patients. The article deals with the urgent problem of cardiotoxicity of chemotherapy drugs, radiation therapy, considered the arrhythmogenic effects of the most commonly used anticancer drugs: anthracycline antibiotics. Arrhythmias and conduction disturbances, influence on electrocardiographic parameters, action potential of cardiomyocytes, cardiac ion currents caused by chemotherapy, radiation therapy can lead to dose reduction or cancellation of anticancer drugs and require careful monitoring, a joint approach of doctors of several specialties to the management of these patients.

KEY WORDS: cardiotoxicity; chemotherapy; radiation therapy; cardiac arrhythmia.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности. Современная противоопухолевая терапия позволяет сохранять жизнь онкологических пациентов, однако применение противоопухолевых препаратов ограничено из-за побочных кардиотоксических эффектов. Проблема кардиотоксичности значима, поскольку увеличивается количество онкологических пациентов, получающих химиотерапию (ХТ), в том числе препаратами антрациклинового ряда, которым присуща высокая кардиотоксичность; появляются новые препараты с возможным кардиотоксичным эффектом; увеличивается многолетняя выживаемость пациентов, получавших ХТ в детстве; возрастает число пациентов, вылеченных от рака [4]. Многие онкологические заболевания, распространенность которых в последнее время особенно повысилась (например, рак легких или молочной железы) лечатся с применением лучевой терапии, направленной на область грудной клетки, в том числе и на прекардиальную зону. Создание национальных регистров по изучению кардиологических проблем, возникающих при онкологических заболеваниях, позволяет определить влияние отдельных факторов риска (ФР) в развитии осложнений у коморбидных пациентов [4, 10]. В 2009 году было организовано Международное общество кардиоонкологов — International Cardiooncology Society — и его Европейско-Азиатское подразделение, а также состоялся первый Конгресс кардиоонкологов в Милане. В настоящее время в кардиоонкологии разрабатываются принципы и решаются задачи кардиологической курации и реабилитации онкологических больных.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ КАРДИТОКСИЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В начале XX века Н.Н. Петровым, одним из основоположников отечественной онкологии, была создана концепция особой формы патологии, получившей название «раковая болезнь» [13]. Под этим условным термином понимали многочисленные расстройства обмена веществ, которые развиваются практически у всех пациентов со злокачественными опухолями на определенных этапах прогрессирования заболевания, вне зависимости от локализации и характера первичного поражения [4, 7]. Лечение

многих злокачественных новообразований требует применения химиотерапевтических средств, лучевой терапии и сопровождается появлением осложнений, для определения которых был введен термин «кардиотоксичность», включающий различные нежелательные явления, приводящие к нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС). Осложнения со стороны ССС, возникшие в результате использования противоопухолевой терапии, подразделяют на девять основных категорий [4]:

- 1) дисфункция миокарда и сердечная недостаточность;
- 2) ишемическая болезнь сердца, в том числе инфаркт миокарда;
- 3) артериальная гипертензия;
- 4) тромбоэмболические осложнения;
- 5) заболевания периферических сосудов;
- 6) инсульт;
- 7) легочная гипертензия, пороки клапанов сердца;
- 8) перикардиты;
- 9) нарушения ритма и проводимости, которые выявляются у 16–36% пациентов, получающих химиотерапию [15].

Необходимость постоянного скрининга за больными, принимающими противоопухолевую терапию, определена Европейским кардиологическим обществом в 2016 году, когда был опубликован «Меморандум по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности», однако до сих пор остаются нерешенными вопросы, которые касаются тактики обследования и лечения онкологических больных с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), возникшими при использовании противоопухолевой терапии [11, 16]. В настоящее время выделяют три формы кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов.

1. *Острая кардиотоксичность.* Встречается редко и обычно не сопровождается клиническими признаками. Развивается в момент введения химиопрепарата или сразу после него, через несколько часов. Манифестирует нарушениями ритма (наиболее часто — синусовой тахикардией), неспецифическими изменениями конечной части желудочкового комплекса, бессимптомным снижением фракции выброса, транзиторной сердечной недостаточностью (СН), острым миокардитом или перикардитом, крайне редко — внезапной смертью или острым инфарктом миокарда (ИМ). Изменения являются обратимыми и регрессируют в течение 1 месяца.

2. *Ранняя (подострая) кардиотоксичность.* Чаще всего проявления СН развиваются через 3 месяца после лечения, основные проявления сходны с таковыми при острой кардиотоксичности.

3. *Поздняя (хроническая) кардиотоксичность.* Может развиваться в сроки от 1 года до 10 лет и более после ХТ и лучевой терапии (ЛТ). Основными проявлениями кумулятивной кардиотоксичности являются нарушение сократимости миокарда, развитие дегенеративной кардиомиопатии с дальнейшим снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), возможно развитие дилатационной кардиомиопатии [6].

Выделяют также два типа кардиотоксичности с учетом обратимости повреждения миокарда.

- Кардиотоксичность I типа обусловлена химиопрепаратами, вызывающими дозозависимое, необратимое структурное повреждение кардиомиоцитов. К числу таких препаратов относятся в первую очередь антрациклины: доксорубин, эпирубин, идарубин, алкилирующие агенты циклофосфамид и антиминокротубулярный препарат доцетаксел.
- Кардиотоксичность II типа связана со следующими препаратами разных групп: трастузумаб, бевацизумаб, лапатиниб, сунитиниб, иматиниб, которые способны вызывать дозозависимые, обратимые функциональные нарушения миокарда.

Оба типа кардиотоксичности могут наблюдаться у одного и того же пациента [6].

К ФР развития кардиотоксичности при применении противоопухолевых препаратов относят: общую дозу лекарственного средства, введенную за день или за курс ХТ; суммарную дозу препарата; порядок и скорость введения препаратов; облучение средостения в анамнезе; возраст моложе 15 или старше 65 лет; женский пол; одновременное введение других противоопухолевых средств; предшествующая терапия антрациклиновыми антибиотиками (АА); сопутствующие заболевания ССС; дисбаланс электролитов — гипокалиемия, гипомagneмия [5].

ПАТОГЕНЕЗ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Кардиотоксичностью обладают различные химиотерапевтические препараты, но в связи с многолетним опытом применения, высокой противоопухолевой активностью и большим

количеством описанных случаев кардиологических осложнений особый интерес представляет группа антрациклиновых антибиотиков: доксорубин, эпирубин, рубомицин. Важную роль в патогенезе сердечной дисфункции, ассоциированной приемом АА, играет апоптоз кардиомиоцитов. Доксорубин способен связываться с сократительными белками миоцитов, что может значительно снижать сократимость миокарда. Метаболизм АА сопровождается формированием комплексных соединений кардиомиоцитов с ионами железа, это порождает избыточную продукцию свободных радикалов, вызывающих перекисное окисление мембранных липидов, и активацию механизмов апоптоза. Помимо этого к патогенетическим механизмам относятся связывание метаболитов АА с мембранными молекулами, приводящее к повреждению клеточных мембран и нарушению транспорта ионов, а также избирательное подавление ряда генов в кардиомиоцитах.

Нарушение внутриклеточной концентрации кальция, связывание антрациклинов с мембранными липидами, гибель эндотелиальных клеток, апоптоз кардиомиоцитов — это компоненты сложного прямого токсического действия. Повреждения клеточных структур и функций приводят к снижению сократимости и растяжимости миокарда, что усугубляется при увеличении длительности действия препаратов [8].

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Одним из основных осложнений приема химиотерапевтических препаратов является нарушение ритма сердца и проводимости, которое встречается в среднем у 16–36% пациентов, получающих ХТ [15]. Установление причинно-следственной связи противоопухолевых препаратов с конкретными аритмиями сердца является сложной задачей, так как онкологическое заболевание само по себе может стать причиной развития аритмии, например, фибрилляции предсердий, которая развивается на фоне хронического воспаления и метаболических нарушений, сопровождающих опухолевые процессы.

Наджелудочковые тахикардии являются одними из самых частых проявлений кардиотоксичности. Фибрилляция предсердий (ФП) занимает первое место среди аритмий, возникающих на фоне применения ХТ [15]. Повреждение миокарда приводит к изменению

его электрофизиологических свойств: нарушению работы ионных насосов, избыточному выходу Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула, изменению потенциала действия, более быстрому развитию спонтанной диастолической деполяризации [9]. По данным отдельных исследований, антрациклины провоцируют развитие ФП у 7% больных, находящихся на лечении. Ведение больных с ФП, возникшей на фоне ХТ, имеет свои особенности [16]. В этой связи стандартный подход, включающий удержание синусового ритма, контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) и назначение антикоагулянтов, должен быть индивидуальным для каждого пациента. При этом учитываются возраст пациента, наличие у него ФР сердечно-сосудистых заболеваний, локализация и характер опухоли, вид противоопухолевого лечения, доза и продолжительность проведения ХТ. Для оценки риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений используется шкала CHA2DS2-VASc. Пациентам без ФР назначение антикоагулянтов не требуется. При наличии 1 балла у мужчин и женщин уже возможно назначение антикоагулянтов, если нет высокого риска кровотечений [3].

Использование антикоагулянтов. Как известно, рак, с одной стороны, является протромбогенным состоянием, с другой — он может увеличивать риск кровотечений из-за распада опухоли, аррозии сосуда, снижения числа тромбоцитов. В настоящее время вне зависимости от того, что шкалы риска развития инсульта и кровотечений не валидизированы на популяции онкологических пациентов, антикоагулянтная терапия должна быть назначена таким больным, но при отсутствии противопоказаний и при условии, что у них имеется 2 балла и более по шкале CHA2DS2-VASc, а количество тромбоцитов превышает $50\,000/\text{мм}^3$ [4]. Рекомендуются совместное ведение пациента с гематологом-онкологом. В качестве антикоагулянтов рассматриваются низкомолекулярные гепарины или новые оральные антикоагулянты, такие как дабигатран, апиксабан, ривароксабан. Несмотря на то что в исследования не включались пациенты с числом тромбоцитов менее $100\,000/\text{мм}^3$ и с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, метаанализ продемонстрировал безопасность использования указанных выше антикоагулянтов для больных с фибрилляцией предсердий и онкологическими заболеваниями [3].

Изменение интервала QT. Удлинение интервала QT, связанное с приемом химиопре-

паратов, возникает у 3–20% пациентов и способно приводить к развитию жизнеугрожающих нарушений ритма, таких как полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» [15]. Риск удлинения интервала QT при использовании химиотерапевтических средств неодинаков, в наибольшей степени увеличение длины интервала QT наблюдается при использовании триоксида мышьяка, применяемого для лечения некоторых злокачественных заболеваний крови. Этот препарат удлиняет интервал QT у 26–93% пациентов и нередко вызывает жизнеугрожающие аритмии. Увеличение длительности интервала QT наблюдается через 1–5 недель после инфузии триоксида мышьяка, а через 8 недель, то есть к началу следующего курса ХТ, продолжительность интервала возвращается к исходной. Помимо триоксида мышьяка выраженное влияние на внутрижелудочковую проводимость оказывают антрациклины, ингибиторы маломолекулярных тирозинкиназ, особенно вандетаниб, гистондеацетилазы [4]. Р. Veronese и соавт. в 2018 году в своем исследовании пришли к выводу, что причина удлинения интервала QT при приеме антрациклинов связана с влиянием препарата на ионные, калиевые каналы и с удлинением потенциала действия [17]. В настоящее время выделяют коррегируемые и некоррегируемые факторы риска удлинения интервала QT.

К *коррегируемым факторам риска* относят электролитные нарушения: гипокалиемию ($\text{K}^+ \leq 3,5$ ммоль/л), гипомagneмию ($\text{Mg}^{2+} \leq 0,7$ ммоль/л), гипокальциемию ($\text{Ca}^{2+} \leq 2,1$ ммоль/л), прием петлевых диуретиков, гипотиреоз, диарею у пациентов.

К *некоррегируемым факторам риска* относят синдром удлиненного QT, женский пол, пожилой возраст, перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые нарушения функции почек и печени [12].

Мониторирование QT у таких пациентов осуществляется до начала ХТ, через 7–15 дней, через месяц и далее каждые 3 месяца. При увеличении QT более 500 мс или 550 мс у пациентов с блокадой правой или левой ножки пучка Гиса ХТ должна быть отменена. Увеличение QTc более 500 мс или его увеличение более чем на 60 мс от исходного должно вызывать настороженность в отношении развития тахикардии типа «пируэт». Нормальное значение QTc для мужчин — менее 430 мс, для женщин — менее 450 мс. Если во время лечения длительность QTc превышает указанные значения, следует приостановить

терапию и устранить возможные предрасполагающие факторы: скорректировать электролитные нарушения, брадикардию, отменить препараты, влияющие на QT [4].

Поскольку злокачественные новообразования сопряжены с высокой смертностью, польза от продолжения эффективной ХТ, как правило, перевешивает риск от тахикардии типа «пируэт», поэтому при отсутствии альтернативного эффективного лечения после нормализации величины QT следует возобновить лечение, осуществляя более частый мониторинг электрокардиограммы [8]. Для точной диагностики синдрома удлиненного QT рекомендуется использовать формулу Базетта и Фредерика при ЧСС от 60 до 90 уд./мин, корректирующий коэффициент Ходжеса при тахикардии [1].

При блокаде левой или правой ножки пучка Гиса, когда комплекс исходно расширен, можно рассчитывать модифицированный интервал QT , то есть разность между исходным интервалом и 48,5% продолжительности желудочкового комплекса, значение подставляется в используемые формулы. Следует избегать назначения препаратов, влияющих на интервал QT , к которым относят антиаритмики, некоторые антидепрессанты, фторхинолоны [2].

Желудочковая тахикардия. Данные о частоте возникновения желудочковых тахикардий немногочисленны. К ФР относят наличие у пациента структурных или клапанных заболеваний сердца, особенно перенесенный инфаркт миокарда или хроническая сердечная недостаточность (ХСН), наличие электролитных нарушений, гипотиреоза, повреждения почек, женский пол [5].

Дисфункция синусового узла. Дисфункция синусового узла и нарушение проводимости чаще всего развиваются на фоне проведения ЛТ и применения паклитаксела и талидомида. Часто они носят постоянный характер. Развитие брадиаритмии или атриовентрикулярной блокады требует индивидуализированного подхода, включающего устранение возможной причины их развития перед принятием решения о постановке временного или постоянного кардиостимулятора [4].

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ И КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ

Определить частоту поражений сердца, связанных именно с ЛТ, бывает затруднительно: большинство исследований в этой области являются одноцентровыми и часто ретро-

спективными [16]; группы пациентов сложно унифицировать по сердечно-сосудистым ФР, сопутствующей кардиотоксичной химиотерапии: выявление и учет радиационно-индуцированных заболеваний сердца (РИЗС) затрудняют также большой временной интервал между ЛТ и появлением кардиальных симптомов [4]. Частота поражений сердца не является постоянной величиной, она изменяется вместе с изменением методов ЛТ.

С 1985 года началась современная эра использования ЛТ с применением новейших технологий, конформных методик и со снижением частоты ССО. В 1995 году совместная группа исследователей раннего рака молочной железы (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) сообщила о повышенной неонкологической смертности пациенток, перенесших рак молочной железы (РМЖ), через 10 лет после ЛТ; а позднее, по результатам 78 рандомизированных исследований, включавших 42 тыс. женщин, была опубликована информация о возрастании неонкологической смертности через 15 лет после лечения от рака, в основном обусловленной РИЗС [16]. В настоящее время показано, что значение имеет не сторона поражения молочной железы, а техника проведения ЛТ. В 2016 году опубликованы результаты наблюдения за 66 687 больными, страдавшими РМЖ, но получившими органосохраняющее лечение, включавшее ЛТ в 1990–1999 годах. При левосторонней и правосторонней локализации опухоли достоверных различий 15-летней общей выживаемости (63 и 62,8%; $p=0,26$) и кардиальной смертности (8 и 7,7%; $p=0,435$) не было выявлено [6].

Значительно менее изучены поражения сердца после лечения по поводу рака пищевода или легкого, поскольку прогноз при этих опухолях значительно хуже и срок наблюдения меньше.

ПАТОГЕНЕЗ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Лучевая патология сердца может быть острой и хронической. Представления об острых последствиях облучения сердца базируются на экспериментальных данных. Медиаторами острой реакции миокарда в ответ на воздействие ионизирующей радиации являются фактор некроза опухоли и интерлейкины-1, -6, -8 с последующей инфльтрацией нейтрофилами. При гистологическом исследовании в миокарде выявля-

ются воспалительные клетки, фибробласты, коллаген [5]. Переход от острого лучевого повреждения сердца к прогрессирующему хроническому заболеванию изучен недостаточно. Большинство значимых осложнений ЛТ являются отдаленными, и их развитие обусловлено возникновением фиброза, также опосредованного медиаторами воспаления, ведущим из которых является трансформирующий фактор роста. Другой путь негативного воздействия ионизирующей радиации на все ткани сердца — это микро- и макрососудистое поражение, когда происходит повреждение эндотелия с развитием воспалительной реакции. Повреждение капилляров и снижение плотности капиллярной сети приводят к ишемии миокарда, способствующей развитию фиброза, прогрессирующей диастолической дисфункции, рестриктивной кардиомиопатии и ХСН. Таким образом, лучевой фиброз является не прямым следствием радиации, а репаративным ответом сердца на повреждение микроциркуляторной системы [6].

НАРУШЕНИЕ ИННЕРВАЦИИ СЕРДЦА ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Ионизирующая радиация нарушает иннервацию сердца, приводя к симпато-вагальному дисбалансу, для которого характерна синусовая тахикардия, снижение вариабельности ритма, а также снижение болевой чувствительности, причем последнее может сопровождаться повышением болевого порога и высокой вероятностью немой ишемии миокарда при поражении коронарных артерий. В эру широкого использования 3D-конформной ЛТ средние дозы на сердце варьируют от 1 до 7 Гр. Применение IMRT-ЛТ с модуляцией интенсивности позволяет снизить дозу на сердце, коронарные артерии и ЛЖ, по сравнению с традиционными методами ЛТ. При ЛТ, синхронизированной с дыханием, лечение проводится на вдохе, что позволяет отдалить мишень (например, молочную железу от сердца), тем самым снизив кардиальную дозовую нагрузку. Несмотря на эти меры, не удается полностью избежать облучения сердца в тех случаях, когда оно расположено близко к целевому объему — например, при РМЖ, лимфоме Ходжкина [4]. В разные сроки после ЛТ опухолей средостения могут возникать часто необратимые дисфункция синусового узла и блокады сердца. Это требует индивидуально-го подхода к лечению, часто пациенты нужда-

ются в электрокардиостимуляции, временной и/или постоянной [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание патогенеза и основных факторов риска кардиотоксичности позволяют разрабатывать современные методики, направленные на ее предупреждение и раннее выявление. Для достижения наилучшего результата при лечении онкологических больных требуется тесное взаимодействие онкологов, кардиологов, гематологов и других специалистов. В последнее время проводят многочисленные исследования по раннему выявлению патологических изменений миокарда и разработке препаратов с ярко выраженным кардиопротективным действием. Используемые в настоящее время методы радиотерапии предполагают меньшую дозу облучения сердца, чем при применявшемся ранее широкопольном облучении. Разработка и внедрение в практику, в частности при РМЖ, 3D-конформной ЛТ и ее усовершенствованных вариантов, таких как ЛТ с контролем по изображению-IGRT, с модуляцией интенсивности — IMRT, с контролем по дыханию — Respiratory gating, позволяют уменьшить лучевую нагрузку на критические органы — сердце, легкие и, следовательно, снизить частоту и выраженность их повреждения или вообще избежать его [16]. Требования современной медицины заключаются в развитии нового междисциплинарного направления — кардиоонкологии — и разработке программ лечения и реабилитации онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авалян А.А., Ощепкова Е.В., Саидова М.А. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклин-содержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубина и исходного уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 59–64. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000021.
2. Авалян А.А., Саидова М.А., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Современные подходы к выявлению ранней субклинической кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных раком молочной железы. Евразийский кардиологический журнал. 2018; 3: 50–5.
3. Баллюзек М.Ф., Ионов А.К. Кардиоонкология в программе лечения и реабилитации онкологических больных. Российский кардиологический журнал. 2014; 5(109): 75–80.

4. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения — миф или реальность? Сибирский медицинский журнал. 2020; 35(1): 13–21. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21>.
5. Ватулин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Тарадин Г.Г. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии: определение, этиология, эпидемиология, патогенез и классификация (часть I). Российский онкологический журнал. 2017; 22 (6): 345–50. DOI: 10.18821/1028-9984-2017-22-6-345-350.
6. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. Российский кардиологический журнал. 2017; 3(143): 145–54 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-15>.
7. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Вельшер Л.З. и др. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
8. Зотов Д.Д., Сизов А.В., Дзеранова Н.Я. Миокардиальная цитопротекция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов старшей возрастной группы. University Therapeutic Journal. 2019; 1(1): 20–9.
9. Зотов Д.Д., Дзеранова Н.Я. Нарушения сердечного ритма и проводимости: диагностика и лечение. Методическое пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов. СПб.: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; 2005.
10. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля. Онкология. 2000; 2 (1-2): 25–7.
11. Кулева С.А., Семиглазова Т.Ю., Звягинцева Д.А. и др. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей. Педиатр. 2017; 8(3): 130–41. DOI: 10.17816/PED83130-141.
12. Овчинников А.Г., Скоробогатова А.В., Семиглазова Т.Ю., Козявин Н.А. Кардиотоксическое действие трастузумаба: механизмы развития, диагностика, лечение. Вопросы онкологии. 2016; 6: 719–31.
13. Петров Н.Н. Общее учение об опухолях (патология и клиника). СПб.: Гигиена и санитария; 1910.
14. Сизов А.В., Исаков В.А., Зотов Д.Д. Миксомы сердца. Труды Мариинской больницы. Сборник научных трудов. 2018; 219–26.
15. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценя М.В. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части II–V. Системные гипертензии. 2017; 14(4): 6–19. DOI: 10.26442/2075-082X_14.4.6-19.
16. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценя М.В. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части VI–VII. Системные гипертензии. 2018; 15(1): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.6-20.
17. Veronese P., Hachul D., Scanavacca M. et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. 2018; 13(5): 7–16. DOI: 10.1371/journal.pone.0196763.

REFERENCES

1. Avalyan A.A., Oshchepkova E.V., Saidova M.A. Otsenka subklinicheskoy kardiotoksichnosti antratsiklinsoderzhashchey khimioterapii raka molochnoy zhelezy v zavisimosti ot kumulyativnoy dozy doxorubitsina i iskhodnogo urovnya arterial'nogo davleniya. [Evaluation of subclinical cardiotoxicity of anthracycline-containing chemotherapy for breast cancer depending on the cumulative dose of doxorubicin and the initial blood pressure level]. Sistemye gipertenzii. 2018; 15 (4): 59–64. (in Russian).
2. Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshchepkova E.V., Chazova I.E. Sovremennye podkhody k vyyavleniyu ranney subklinicheskoy kardiotoksichnosti, indutsirovannoy khimioterapiey, u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy. [Modern approaches to identifying early chemotherapy-induced subclinical cardiotoxicity in breast cancer patients]. Evraziyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2018; 3: 50–5. (in Russian).
3. Ballyuzek M.F., Ionova A.K. Kardioonkologiya v programme lecheniya i reabilitatsii onkologicheskikh bol'nykh. [Cardio-oncology in the program of treatment and rehabilitation of cancer patients]. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2014; 5(109): 75–80. (in Russian).
4. Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Novosel E.O., Agapov I.S. Narusheniya ritma i provodimosti serdtsa kak proyavleniya kardiotoksichnosti protivopukhlevogo lecheniya — mif ili real'nost'? [Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment — myth or reality?] Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2020; 35(1): 13–21. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21>. (in Russian).
5. Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., El'-Khatib M.A., Taradin G.G. Kardiovaskulyarnye oslozhneniya protivopukhlevoy terapii: opredelenie, etiologiya, epidemiologiya, patogenez i klassifikatsiya (chast' I). [Cardiovascular complications of anticancer therapy: definition, etiology, epidemiology, pathogenesis and classification (part I)]. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal. 2017; 22(6): 345–50. 10.18821/1028-9984-2017-22-6-345-350. (in Russian).
6. Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A. Sovremennyy vzglyad na kardio-toksichnost' khimio-

- terapii onkologicheskikh zabolevaniy, vklyuchayushchey antratsiklinovye antibiotiki. [A modern view of the cardio-toxicity of cancer chemotherapy, including anthracycline antibiotics]. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2017; 3(143): 145–54 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-15>. (in Russian).
7. Davydov M.I., Gancev Sh.H., Vel'sher L.Z. i dr. Onkologiya [Oncology]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2010. (in Russian).
 8. Zotov D.D., Sizov A.V., Dzeranova N.Ya. Miokardial'naya tsitoprotektsiya v lechenii ser-dechno-sosudistykh zabolevaniy u patsientov starshey vozrastnoy gruppy. [Myocardial cytoprotection in the treatment of cardiovascular diseases in patients of the older age group]. University Therapeutic Journal. 2019; 1(1): 20–9. (in Russian).
 9. Zotov D.D., Dzeranova N.Ya. Narusheniya serdechnogo ritma i provodimosti: diagnostika i lechenie. Metodicheskoe posobie dlya studentov lechebnogo i pediatricheskogo fakul'tetov. [Heart rhythm and conduction disorders: diagnosis and treatment: Methodological guide for students of medical and pediatric faculties]. Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya pediatricheskaya meditsinskaya akademiya; 2005. (in Russian).
 10. Ionova T.I., Novik A.A., Suhonos Yu.A. Ponyatie kachestva zhizni bol'nykh onkologicheskogo profilya [The concept of the quality of life of cancer patients]. Onkologiya. 2000; 2 (1-2): 25–7. (in Russian).
 11. Kuleva S.A., Semiglazova T.Yu., Zvyaginceva D.A., i dr. Kardiovaskulyarnaya toksichnost' protivopukholevogo lecheniya u detej [Cardiovascular toxicity of antitumor treatment in children]. Pediatr. 2017; 8(3): 130–41. doi: 10.17816/PED83130-141 (in Russian).
 12. Ovchinnikov A.G., Skorobogatova A.V., Semiglazova T.Yu., Kozyavin N.A. Kardiotsicheskie deystvie trastuzumaba: mekhanizmy razvitiya, diagnostika, lechenie. [Cardiotoxic effect of trastuzumab: mechanisms of development, diagnosis, treatment]. Voprosy onkologii. 2016; 6: 719–31. (in Russian).
 13. Petrov H.H. Obshchee uchenie ob opukholyakh (patologiya i klinika). [General teaching about tumors (pathology and clinic)]. Sankt-Peterburg; Gigiena i sanitariya; 1910. (in Russian).
 14. Sizov A.V., Isakov V.A., Zotov D.D. Miksomy serdtsa. [Myxomas of the heart]. Trudy Mariinskoy bol'nitsy. Sbornik nauchnykh trudov. 2018; 219–26. (in Russian).
 15. Chazova I.E., Tyulyandin S.A., Vitsenya M.V. Rukovodstvo po diagnostike, profilaktike i lecheniyu serdechno-sosudistykh oslozhneniy protivopukholevoy terapii. Chasti II–V. [Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of anticancer therapy. Parts II–V]. Sistemnye gipertenzii. 2017; 14(4): 6–19. DOI: 10.26442/2075-082X_14.4.6-19. (in Russian).
 16. Chazova I.E., Tyulyandin S.A., Vitsenya M.V. Rukovodstvo po diagnostike, profilaktike i lecheniyu serdechno-sosudistykh oslozhneniy protivopukholevoy terapii. Chasti VI–VII. [Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of anticancer therapy. Parts VI–VII]. Sistemnye gipertenzii. 2018; 15(1): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.6-20. (in Russian).
 17. Veronese P., Hachul D., Scanavacca M. et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. 2018; 13(5): 7–16. DOI: 10.1371/journal.pone.0196763.

УДК 614.1/.27+31+616.12-008.64-036.12-06+611.018.74+616-008.9-085+612.015.32

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ

© *Кристина Александровна Лосева*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Кристина Александровна Лосева — клинический ординатор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kristina03lsv@gmail.com

Поступила: 05.05.2021

Одобрена: 05.06.2021

Принята к печати: 21.06.2021

РЕЗЮМЕ. Статины активно внедряются в клиническую практику, поскольку позволяют существенно снизить риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В обзоре рассмотрены механизмы действия статинов, их гиполипидемические и плеiotропные эффекты, пути воздействия на функциональное состояние эндотелия. Использование статинов в комплексной терапии кардиоваскулярной патологии позволит замедлить прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, значительно улучшить прогноз и качество жизни кардиологических пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: статины; эндотелиальная дисфункция; гиполипидемические эффекты статинов; плеiotропные эффекты статинов.

THE IMPACT OF STATINS ON THE STATE OF THE ENDOTHELIUM

© *Kristina A. Loseva*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Kristina A. Loseva — Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Waldman. E-mail: kristina03lsv@gmail.com

Received: 05.05.2021

Revised: 05.06.2021

Accepted: 21.06.2021

SUMMARY. Statins are being actively introduced into clinical use, since they represent an opportunity to reduce the risk of development and progression of cardiovascular diseases. Mechanisms of action of statins, their hypolipidemic and pleiotropic effects, routes of exposure to the functional state of the endothelium have been discussed. The use of statins in combination therapy of cardiovascular diseases is able to slow down the progression of cardiovascular diseases.

KEY WORDS: statins; endothelial dysfunction; hypolipidemic effects of statins; pleiotropic effects of statins.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одними из самых востребованных препаратов, широко применяемых в современной медицине, являются статины. Внедрение в клиническую практику статинов позволяет существенно замедлить прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, улучшить прогноз кардиологических пациентов, повысить качество их жизни. Интерес к статинам обусловлен не только за счет оказываемых гиполипидемических меха-

низмов, но и за счет их плеiotропных (негиполипидемических) эффектов.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О СТАТИНАХ

Первый ингибитор биосинтеза холестерина был получен из экстрактов грибов *Penicillium citrinum* в 1976 году: полученное вещество ML-236B, позже названное компактином, или мевастатином, является конкурентным ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А (HMG CoA) редуктазы — фермента,

активирующего синтез холестерина [32]. На современном этапе в зависимости от способа получения выделяют природные, полусинтетические и синтетические статины. Природные статины (ловастатин, правастатин) получают из разных видов нитчатых грибов. Так, например, ловастатин продуцируется штаммами *Aspergillus terreus*. Полусинтетические статины (симвастатин) синтезируют путем химической модификации боковой цепи ловастатина. Синтетические статины, такие как аторвастатин, церивастатин, розувастатин, флувастатин и питавастантин, полностью получают синтетическим путем [25]. По способности проникать через клеточные мембраны выделяют липофильные и гидрофильные статины. Механизм действия липофильных статинов (ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин и питавастантин) заключается в пассивном диффундировании как в гепатоциты, так и в другие клетки тканей. Гидрофильные статины (розувастатин и правастатин) более гепатоселективны, поскольку проникают в гепатоциты путем активного транспорта за счет пептида, транспортиру-

ющего органические анионы (organic anion transporting polypeptide — OATP) [11].

Основным показанием к назначению статинов является дислипидемия, служащая предиктором развития и прогрессирования атеросклероза. Регулируя липидный профиль плазмы крови, статины способствуют снижению общего холестерина и холестерина в ЛПНП (липопротеинах низкой плотности), некоторому повышению уровня холестерина в ЛПВП (липопротеинах высокой плотности), а также снижению уровня триглицеридов [9].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ

Наиболее интенсивно синтез холестерина происходит в гепатоцитах, где реакция превращения ацетил-коэнзима А (КоА) в мевалоновую кислоту, промежуточный метаболит синтеза холестерина, катализирует гидрокси-метилглутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) [29]. Принцип действия статинов заключается в ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы путем связывания с рецептором коэнзима А, куда прикрепляется ГМГ-КоА-ре-

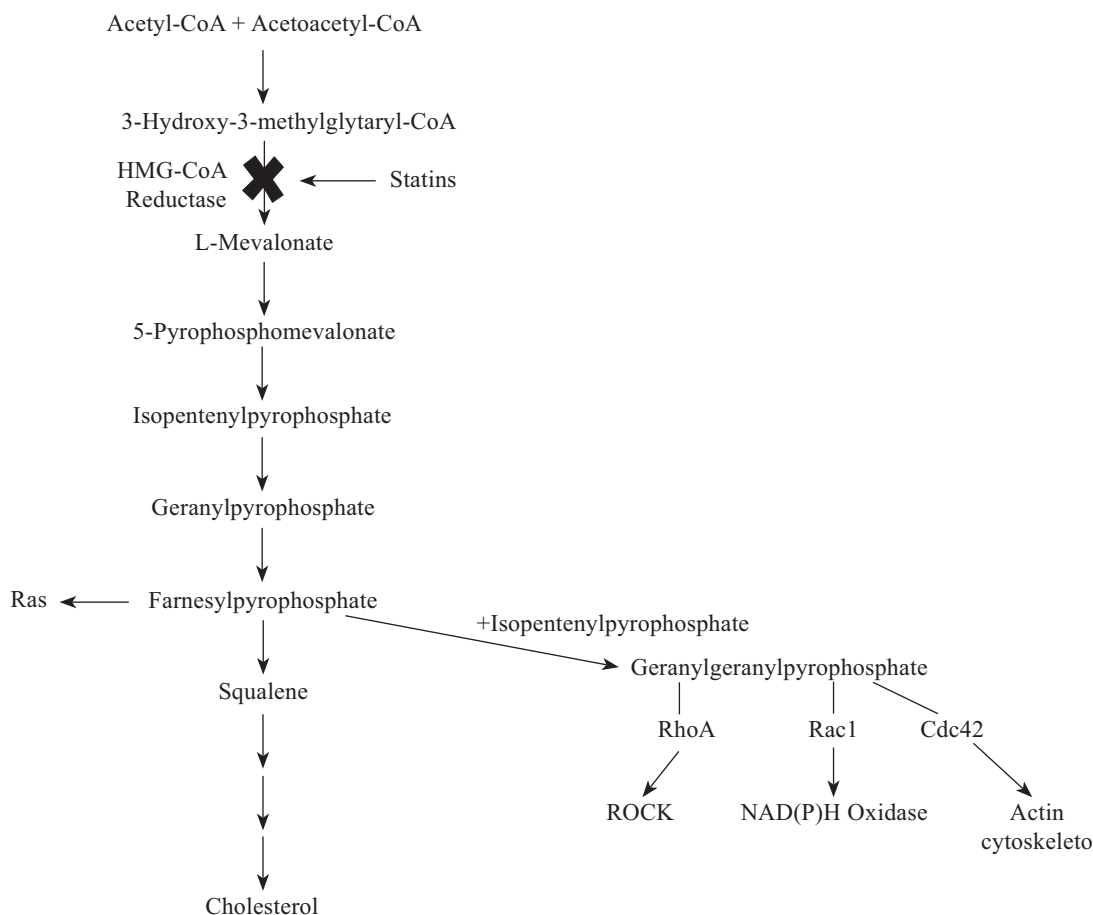


Рис. 1. Механизм действия статинов [26]

дуктаза. Молекулы статинов, взаимодействуя с активным центром ГМГ-КоА-редуктазы, изменяют конформацию фермента за счет сходства структуры ГМГ-КоА-редуктазы с лактоновым кольцом статинов. В результате снижается уровень внутриклеточного холестерина, а также компенсаторно повышается активность рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и, как следствие, ускорение катаболизма холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [14]. На рисунке 1 представлена схема действия статинов [26].

Помимо гиполипидемических статины оказывают нелипидные (плейотропные или дополнительные) эффекты, за счет которых достигается положительное влияние на прогноз кардиологических пациентов. В настоящее время описано не менее десятка плейотропных (от греч. *pleio* — множественный и *tropos* — действие) эффектов статинов: влияние на эндотелий, антитромботический, антипролиферативный, противовоспалительный, антиаритмический, регресс гипертрофии левого желудочка, тенденция к снижению онкогенности, предотвращение болезни Альцгеймера и сосудистых изменений, иммунодепрессивный, предотвращение остеопороза, переломов костей, снижение насыщения желчи холестерином, растворение холестериновых камней [2].

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ

Изучением роли эндотелия занимались и занимаются исследователи практически во всем мире, в том числе и в России [2–4, 6, 8, 13, 20, 23]. Особо следует отметить, что одними из первых обратили внимание на ключевую роль эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний российские (советские) ученые Боткинской научной школы [7]. Интерес к эндотелию обусловлен выполнением таких важных функций, как регуляция сосудистого тонуса, контроль адгезии и агрегации тромбоцитов, участие в фибринолизе, регуляция адгезии лейкоцитов, участие в воспалительных процессах, а также регуляция ангиогенеза [10]. Нарушение функционального состояния эндотелия является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Немедикаментозные и фармакологические способы воздействия на дисфункциональный эндотелий позволяют предотвратить развитие и прогрессирование различных кардиоваскулярных патологий [5].

Воздействие статинов на функциональное состояние эндотелия, являющееся, пожалуй, наиболее важным из плейотропных эффектов, осуществляется за счет блокировки синтеза промежуточных изопrenoидов, таких как фарнезилпирофосфат (FPP) и геранилгеранилпирофосфат (GGPP). FPP и GGPP опосредуют посттрансляционную модификацию Rho ГТФаз, клеточных сигнальных G-белков, таких как RhoA, Rac1, Cdc42, регулирующих пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и реорганизацию цитоскелета [26]. Активация Rho ГТФаз способствует последующему их воздействию на актиновые микрофиламенты — филоподии, ламеллоподии и сократительные актомиозиновые волокна (т.е. стрессовые волокна), ответственные за сокращение гладкомышечных и эндотелиальных клеток [28].

Активированный RhoA, перемещаясь к наружной мембране клетки, активирует Rho-киназу (RhoK, ROCK), относящуюся к семейству серин/треониновых протеинкиназ. ROCK способствует усилению сократительного ответа за счет активации поступления Ca^{2+} в гладкомышечные и эндотелиальные клетки, повышения активности потенциал-управляемых Ca^{2+} -каналов и неселективных ионных каналов [12]. Статины, регулируя процесс активации Rho ГТФаз и ROCK, ингибируют сокращение гладкомышечных и эндотелиальных клеток, тем самым осуществляя сосудорасширяющий эффект. Влияние статинов на повышение продукции NO, эндотелиального релаксирующего фактора, осуществляется путем инактивации каскада Rho/ROCK, который подавляет экспрессию и активность eNOS, тем самым снижая продукцию оксида азота [29]. Ингибируя ROCK, статины снижают активность аргиназы-2, фермента, конкурирующего с eNOS за L-аргинин [27]. В исследованиях S. Ryoo и соавт. (2011) продемонстрировано влияние статинов на активность аргиназы-2: предварительная инкубация эндотелиальных клеток аорты человека (НАЕС) с ловастатином или с симвастатином (в концентрации 10 мкМ в течение трех минут) приводила к инактивации аргиназы в эндотелиоцитах, стимулированной окисленным ЛПНП (OxLDL) — данный эффект опосредуется за счет ингибирования HMG-CoA редуктазы и последующего ограничения активации RhoA [27]. Влияние статинов на активность аргиназы-2 обусловлено также ингибированием экспрессии лектин-подобного рецептора-1 окисленного липопротеина низкой

плотности (LOX-1) и захвата окисленного липопротеина низкой плотности (ox-LDL) эндотелиальными клетками, что доказано в работе D.Y. Li и соавт. [22]. В данном исследовании эндотелиальные клетки аорты человека предварительно обрабатывали симвастатином или аторвастатином (1 и 10 мкМ), а затем подвергали воздействию ox-LDL в течение 24 часов. Было обнаружено, что два разных статина, таких как симвастатин и аторвастатин, снижали экспрессию LOX-1, индуцированную ox-LDL, ингибировали захват ox-LDL в эндотелиальных клетках, при этом действие высоких концентраций (10 мкМ) этих статинов было более эффективным, чем действие низких концентраций (1 мкМ) [22].

Влияние статинов на эндотелиальную функцию обусловлено также ингибированием кавеолина-1. Кавеолин-1 — это мембранный белок, участвующий в регуляции активности различных ферментов, в том числе eNOS. Связываясь с eNOS, кавеолин удерживает фермент в неактивном состоянии. За счет внешней стимуляции eNOS диссоциирует от кавеолина, связывается с кальцием/кальмодулином или белком теплового шока 90, за счет чего активируется и увеличивает продукцию NO [33]. В опытах на крысах лечение розувастатином (10 мг/кг в день) в течение 8 недель приводило к снижению экспрессии белка кавеолина-1 в эндотелиальных клетках аорты, что обеспечивало повышение фосфорилирования eNOS без изменений экспрессии eNOS в эндотелии [33].

Ингибирование статинами RhoA и Rho-киназы приводит к повышению активности протеинкиназы Akt, оказывающей активирующее воздействие на eNOS по сайту Ser-1177 [36]. Статины, посредством активации серин/треонинкиназы Akt, участвующей в ангиогенезе, способствуют повышению уровней циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (EPC), осуществляют их дифференцировку и мобилизацию к месту вновь формирующихся кровеносных сосудов [19]. В исследовании Y. Kureishi и соавт. (2000) введение кроликам симвастатина в дозе 0,1 мг/кг в течение 40 дней после резекции бедренной артерии способствовало образованию коллатеральных сосудов в ишемизированных конечностях за счет активации протеинкиназы Akt в эндотелиальных клетках [21]. M. Vasa и соавт. (2001) в своей работе подсчитывали концентрацию EPC до и после лечения аторвастатином у пациентов с ангиографически подтвержденной ишемической болезнью

сердца (ИБС) [34]. В результате 4-недельного курса лечения аторвастатином в дозе 40 мг выявлено не только трехкратное повышение концентрации EPC, но и усиление их миграционной способности [34]. В ходе исследования A.O. Spiel и соавт. (2008) выявлено значительное увеличение уровня циркулирующих EPC (в 1,9–3,5 раза) на фоне лечения статинами здоровых добровольцев мужского пола, получавших три курса лечения, состоящего из пятидневного приема очень высоких доз симвастатина (80 мг/день), высоких доз розувастатина (40 мг/день) и плацебо [30].

Восстановление функционального состояния эндотелия обусловлено и регулирующим влиянием ингибиторов HMG-CoA редуктазы на процессы свертывания крови. Например, действие статинов направлено на снижение активации и агрегации тромбоцитов, что наблюдается при гиперхолестеринемии. Показано, что аторвастатин и симвастатин снижают индуцированный коллагеном синтез тромбосана A2 и агрегацию тромбоцитов [24]. Статины регулируют экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и активатора плазминогена тканевого типа (tPA) в гладких мышцах сосудов (SMC) и эндотелиальных (EC) клетках человека. Функционирование активатора плазминогена тканевого типа (tPA), участвующего в протеолитической деградации белков эндотелиальных клеток, зависит от ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). В нормальных физиологических условиях PAI-1 контролирует протеолитическую активность tPA и таким образом поддерживает гемостаз ткани [16]. В исследовании T. Bourcier и соавт. (2000) симвастатин снижал уровни PAI-1, высвобождаемого из SMC и EC, стимулированных фактором роста тромбоцитов или трансформирующим фактором роста бета, при этом уровень tPA, секретируемого эндотелиальными клетками, увеличился в 2 раза в ответ на те же концентрации симвастатина, ингибирующие высвобождение PAI-1 [15].

Улучшение функционального состояния эндотелия обусловлено антиоксидантным действием статинов. Доказано, что ингибирование оксидативного стресса достигается не только путем снижения уровня ЛПНП. Подавление экспрессии рецептора ангиотензина (AT1), ингибирование Ras1-опосредованной активности NADH-оксидазы способствует снижению образования активных форм кислорода, участвующих в развитии эндотелиальной дисфункции [26]. По результатам

исследования S. Wassmann и соавт. (2001), 30-дневное лечение крыс со спонтанной гипертензией аторвастатином приводило к подавлению экспрессии мРНК рецептора AT_1 аорты, мРНК основной субъединицы NAD(P)H оксидазы p22phox, повышению экспрессии NO-синтазы эндотелиальных клеток [35]. Ингибирование окисления ЛПНП опосредуется также путем влияния статинов на активность супероксиддисмутазы, эндогенной антиоксидантной системы [17].

Действие статинов, направленное на ингибирование развития атеросклеротического процесса, осуществляется путем снижения экспрессии молекул эндотелиальной адгезии, таких как ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин, когда запускается механизм инактивирующего влияния статинов на интерферон-гамма (IFN-гамма), участвующего в повышении экспрессии молекул адгезии, активации макрофагов и Т-лимфоцитов, инициирующих атеросклеротический процесс в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [18].

АТОРВАСТАТИН КАК НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗ

Аторвастатин — это синтетический липофильный ингибитор HMG-CoA редуктазы, метаболизируется при участии фермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и выводится большей частью печенью [1]. В той или иной степени плеiotропные эффекты присущи всем статинам, но наиболее изученным является аторвастатин. В исследовании на крысах [37] продемонстрировано влияние аторвастатина на восстановление функционального состояния эндотелия. В результате 4-недельного лечения аторвастатином наблюдалось улучшение липидного профиля, а также снижение продукции асимметричного диметиларгинина, являющегося ингибитором эндогенной синтазы оксида азота [37].

Согласно клиническим рекомендациям Американского колледжа кардиологии и Американской кардиологической ассоциации (2013), высокие дозы аторвастатина (40 и 80 мг) снижают ЛПНП на 50% и более, умеренные дозы (10 и 20 мг) — на 30–50% [31]. Исследование А.С. Галенко и С.Н. Шуленина (2005) продемонстрировало влияние низких доз аторвастатина, принимаемого в суточной дозе 10 мг в течение месяца, на функциональное состояние эндотелия у больных со стабильной стенокардией напряжения (СН) II и III функциональных классов. Через 1 месяц

после лечения аторвастатином, в дополнение к стандартной терапии ИБС, у пациентов значительно нормализовался липидный спектр крови, улучшились показатели велоэргометрии и эндотелийзависимой вазодилатации, а также снизился уровень эндотелиемии [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные гипополипидемические и плеiotропные механизмы действия статинов демонстрируют их практическую значимость и необходимость применения в комплексной терапии больных с сердечно-сосудистой патологией. Статины улучшают прогноз не только у пациентов с атеросклеротическим поражением крупных артерий, но и у пациентов, не имеющих отклонений в липидном профиле, что объясняется влиянием этих препаратов на уменьшение дисфункции эндотелия, а следовательно, и на предупреждение прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева И.А., Сергиенко И.В. Роль аторвастатина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в свете современных рекомендаций. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; (3): 23–32.
2. Аронов Д.М. Плеiotропные эффекты статинов. Рос. мед. журн. 2001; 9(13): 578–82.
3. Бабичев А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза. Педиатр. 2013; 4(1): 122–7. DOI: 10.17816/PED41122-127.
4. Галенко А.С., Захаров Д.В., Лосева К.А. Роль и функции эндотелия — краткая характеристика вопроса и вклад отечественных ученых в его изучение. University Therapeutic Journal. 2020; 2(2): 46–54.
5. Галенко А.С., Шуленин С.Н. Применение аторвастатина в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II и III функциональных классов и его влияние на функциональное состояние эндотелия. ФАРМиндекс-Практик: журнал по клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. 2005; 9: 19–26.
6. Галенко А.С., Шуленин С.Н. Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. ФАРМиндекс-Практик. 2006; 10: 2–10.
7. Галенко А.С., Лосева К.А. Вклад ученых Боткинской школы в изучение функций эндотелия. Боткинские чтения: Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 29–30 апреля 2020 года. Под редакцией В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская обще-

- ственная организация «Человек и его здоровье». 2020: 59–60.
8. Лопатин З.В., Василенко В.С., Карповская Е.Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта. *Педиатр.* 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62.
 9. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. СПб.: СпецЛит. 2019: 446.
 10. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 2003: 4–38.
 11. Семенова А.Е., Сергиенко И.В. Фармакологические аспекты терапии статинами. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013; (2): 4–18.
 12. Тарасова О.С., Гайнуллина Д.К. Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах. *Артериальная гипертензия.* 2017; 23(5): 383–94.
 13. Трашков А., Брус Т., Васильев А. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. *Russian Biomedical Research.* 2017; 2(4): 11–7.
 14. Яковенко Е.И., Мамедов М.Н. Влияние метаболических эффектов статинов на клинические проявления атеросклероза. *Российский кардиологический журнал.* 2012; (2): 85–90.
 15. Bourcier T., Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(2): 556–62. DOI: 10.1161/01.atv.20.2.556. PMID: 10669656.
 16. Camelia Stancu, Anca Sima. Statins: mechanism of action and effects. *Journal of Cellular and Molecular Medicin.* 2007.
 17. Chen L., Haught W.H., Yang B. et al. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanisms of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(2): 569–75. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00158-7. PMID: 9247534.
 18. Chung H.K., Lee I.K., Kang H. et al. Statin inhibits interferon-gamma-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Exp Mol Med.* 2002; 34(6): 451–61. DOI: 10.1038/emmm.2002.63. PMID: 12526087.
 19. Dimmeler S., Aicher A., Vasa M. et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest.* 2001; 108(3): 391–7. DOI: 10.1172/JCI113152.
 20. Dzau V.J., Gibbons G.H. Endothelium and growth factors in vascular remodelling of hypertension. *Hypertension.* 1991; 18(5): 115–21.
 21. Kureishi Y., Luo Z., Shiojima I. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. 2001; 7(1): 129. *Nat Med.* 2000; 6(9):1004–10. DOI: 10.1038/79510.
 22. Li D.Y., Chen H.J., Mehta J.L. Statins inhibit oxidized-LDL-mediated LOX-1 expression, uptake of oxidized-LDL and reduction in PKB phosphorylation. *Cardiovasc Res.* 2001; 52 (1): 130–5. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00371-6. PMID: 11557241.
 23. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 20(2): 3–10.
 24. Moscardó A., Vallés J., Latorre A., Madrid I., Santos M.T. Reduction of platelet cytosolic phospholipase A2 activity by atorvastatin and simvastatin: biochemical regulatory mechanisms. *Thromb Res.* 2013; 131(4): 154-159. doi: 10.1016/j.thromres.2013.01.007. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23352311.
 25. Murphy C., Deplazes E., Cranfield C.G., Garcia A. The Role of Structure and Biophysical Properties in the Pleiotropic Effects of Statins. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22): 8745. DOI: 10.3390/ijms21228745.
 26. Oesterle A., Liao J.K. The Pleiotropic Effects of Statins — From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019; 17(3): 222–32. DOI: 10.2174/1570161116666180817155058.
 27. Ryoo S., Bhunia A., Chang F. et al. OxLDL-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling. *Atherosclerosis.* 2011; 214(2): 279–87. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.044. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21130456; PMCID: PMC3031764.
 28. Sadok A., Marshall C.J. Rho GTPases: masters of cell migration. *Small GTPases.* 2014; 5: e29710. DOI: 10.4161/sgtp.29710.
 29. Sawada N., Liao J.K. Rho/Rho-associated coiled-coil forming kinase pathway as therapeutic targets for statins in atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal.* 2014; 20 (8):1251–67. DOI: 10.1089/ars.2013.5524.
 30. Spiel A.O., Mayr F.B., Leitner J.M. et al. Simvastatin and rosuvastatin mobilize Endothelial Progenitor Cells but do not prevent their acute decrease during systemic inflammation. *Thromb Res.* 2008; 123(1): 108–13. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.03.007. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18433844.
 31. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Journal of the American College of Cardiology;* 2013.
 32. Stossel T.P. The discovery of statins. *Cell.* 2008; 134(6): 903–5. DOI: 10.1016/j.cell.2008.09.008. PMID: 18805080.
 33. Suh J.W., Choi D.J., Chang H.J. et al. HMG-CoA reductase inhibitor improves endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats via down-regulation

- of caveolin-1 and activation of endothelial nitric oxide synthase. *J Korean Med Sci.* 2010; 25(1): 16–23. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.1.16. Epub 2009 Dec 26. PMID: 20052342; PMCID: PMC2800001.
34. Vasa M., Fichtlscherer S., Adler K. et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 103(24): 2885–90. DOI: 10.1161/hc2401.092816. PMID: 11413075.
 35. Wassmann S., Laufs U., Bäumer A.T. et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension.* 2001; 37(6): 1450–7. DOI: 10.1161/01.hyp.37.6.1450. PMID: 11408394.
 36. Wolfrum S., Dendorfer A., Rikitake Y. et al. Inhibition of Rho-kinase leads to rapid activation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt and cardiovascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(10): 1842–7. DOI: 10.1161/01.ATV.0000142813.33538.82. Epub 2004 Aug 19. PMID: 15319269; PMCID: PMC2649731.
 37. Zheng D., Liang Q., Zeng F. et al. Atorvastatin protects endothelium by decreasing asymmetric dimethyl-arginine in dyslipidemia rats. *Lipids Health Dis.* 2015; 14: 41. DOI: 10.1186/s12944-015-0041-2. PMID: 25934565; PMCID: PMC4428246.
-
- ## REFERENCES
1. Alekseeva I.A., Sergienko I.V. Rol' atorvastatina vo vtorichnoj profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij v svete sovremennyh rekomendacij. [The role of atorvastatin in the secondary prevention of cardiovascular diseases in the light of current recommendations]. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2017; (3): 23–32. (in Russian)
 2. Aronov D.M. Pleotropnye jeffekty statinov. [Pleotropic Effects of Statins]. *Ros. med. zhurn.* 2001; 9 (13): 578–82. (in Russian)
 3. Babichev A.V. Rol' endoteliya v mekhanizmah gemostaza [The role of the endothelium in the mechanisms of hemostasis]. *Pediatr.* 2013; 4(1): 122–7. DOI: 10.17816/PED41122-127 (in Russian)
 4. Galenko A.S., Zaharov D.V., Loseva K.A. Rol' i funkicii jendotelija – kratkaja harakteristika voprosa i vklad otechestvennyh uchenyh v ego izuchenie. [The role and function of the endothelium is a brief description of the issue and the contribution of domestic scientists to its study]. *University Therapeutic Journal.* 2020; 2 (2): 46–54. (in Russian)
 5. Galenko A.S., Shulenin S.N. Primenenie atorvastatina v kompleksnoj terapii stabil'noj stenokardii naprjazhenija II i III funkcional'nyh klassov i ego vlijanie na funkcional'noe sostojanie jendotelija. [The use of atorvastatin in the complex therapy of stable exertional angina of II and III functional classes and its effect on the functional state of the endothelium]. *FARMIndeks-Praktik: zhurnal po klinicheskoy farmakologii i racional'noj farmakoterapii.* 2005; 9: 19–26. (in Russian)
 6. Galenko A.S., Shulenin S.N. Sposoby nemedikamentoznoj i farmakologicheskoy korekcii jendotelial'noj disfunkcii. [Methods for non-drug and pharmacological correction of endothelial dysfunction]. *FARMIndeks-Praktik.* 2006; 10: 2–10. (in Russian)
 7. Galenko A.S., Loseva K.A. Vklad uchenyh Botkinskoj shkoly v izuchenie funkcij jendotelija. [The contribution of scientists from the Botkin School to the study of endothelial functions]. *Botkinskie chtenija: Sbornik tezisov Vserossijskogo terapevticheskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem, Sankt-Peterburg,* 29–30 aprelja 2020 goda. Pod redakciej V.I. Mazurova, E.A. Trofimova. Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskaja obshhestvennaja organizacija «Chelovek i ego zdorov'e». 2020: 59–60. (in Russian)
 8. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Rol' povrezhdayushchih endotelij faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapryazheniya u sportsmenov igrovyyh vidov sporta [The role of endothelium-damaging factors in the pathogenesis of cardiomyopathy of overstrain in athletes of game sports]. *Pediatr.* 2018; 9(6): 57–62. DOI: 10.17816/PED9657-62 (in Russian)
 9. Mihajlov I.B. Klinicheskaja farmakologija. [Clinical pharmacology]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ. 2019: 446. (in Russian)
 10. Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Fiziologiya i patofiziologiya endoteliya [Physiology and pathophysiology of the endothelium]. In: Petrishchev N.N., Vlasov T.D. *Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaja korektsiya* [Dysfunction of endothelium. Etiology, mechanisms, pharmacological correction]. Sankt-Peterburg: SPbGMU Publ.; 2003: 4–38. (in Russian)
 11. Semenova A.E., Sergienko I.V. Farmakologicheskie aspekty terapii statinami. [Pharmacological aspects of statin therapy]. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2013; (2): 4–18. (in Russian)
 12. Tarasova O.S., Gajnullina D.K. Rho-kinaza kak ključevoj uchastnik reguljacii tonusa sosudov v norme i pri sosudistyh rasstrojstvah. [Rho-kinase as a key participant in the regulation of vascular tone in health and in vascular disorders]. *Arterial'naja gipertenzija.* 2017; 23(5): 383–94. (in Russian)
 13. Trashkov A., Brus T., Vasil'ev A. i dr. Endotelial'naya disfunkcija v patogeneze nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u krys i metody ee korekcii [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in rats and methods of its correction]. *Russian Biomedical Research.* 2017; 2(4): 11–7 (in Russian)
 14. Jakovenko E.I., Mamedov M.N. Vlijanie metabolicheskikh jeffektov statinov na klinicheskie pojavlenija ateroskleroza. [The influence of the metabolic effects

- of statins on the clinical manifestations of atherosclerosis]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2012; (2): 85–90. (in Russian)
15. Bourcier T., Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(2): 556–62. DOI: 10.1161/01.atv.20.2.556. PMID: 10669656.
 16. Camelia Stancu, Anca Sima. Statins: mechanism of action and effects. *Journal of Cellular and Molecular Medicin*. 2007.
 17. Chen L., Haught W.H., Yang B. et al. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanisms of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(2): 569–75. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00158-7. PMID: 9247534.
 18. Chung H.K., Lee I.K., Kang H. et al. Statin inhibits interferon-gamma-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Exp Mol Med*. 2002; 34(6): 451–61. DOI: 10.1038/emm.2002.63. PMID: 12526087.
 19. Dimmeler S., Aicher A., Vasa M. et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest*. 2001; 108(3): 391–7. DOI:10.1172/JCI13152.
 20. Dzau V.J., Gibbons G.H. Endotelium and growth factors in vascular remodelling of hypertension. *Hypertension*. 1991; 18(5): 115–21.
 21. Kureishi Y., Luo Z., Shiojima I. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. 2001; 7(1): 129. *Nat Med*. 2000; 6(9):1004–10. DOI:10.1038/79510.
 22. Li D.Y., Chen H.J., Mehta J.L. Statins inhibit oxidized-LDL-mediated LOX-1 expression, uptake of oxidized-LDL and reduction in PKB phosphorylation. *Cardiovasc Res*. 2001; 52 (1): 130–5. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00371-6. PMID: 11557241.
 23. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol*. 1997; 20(2): 3–10.
 24. Moscardó A., Vallés J., Latorre A., Madrid I., Santos M.T. Reduction of platelet cytosolic phospholipase A2 activity by atorvastatin and simvastatin: biochemical regulatory mechanisms. *Thromb Res*. 2013; 131(4): 154–159. doi: 10.1016/j.thromres.2013.01.007. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23352311.
 25. Murphy C., Deplazes E., Cranfield C.G., Garcia A. The Role of Structure and Biophysical Properties in the Pleiotropic Effects of Statins. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(22): 8745. DOI: 10.3390/ijms21228745.
 26. Oesterle A., Liao J.K. The Pleiotropic Effects of Statins — From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019; 17(3): 222–32. DOI: 10.2174/1570161116666180817155058.
 27. Ryoo S., Bhunia A., Chang F. et al. OxLDL-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling. *Atherosclerosis*. 2011; 214(2): 279–87. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.044. Epub 2010 Nov 4. PMID: 21130456; PMCID: PMC3031764.
 28. Sadok A., Marshall C.J. Rho GTPases: masters of cell migration. *Small GTPases*. 2014; 5: e29710. DOI: 10.4161/sgtp.29710.
 29. Sawada N., Liao J.K. Rho/Rho-associated coiled-coil forming kinase pathway as therapeutic targets for statins in atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal*. 2014; 20 (8):1251–67. DOI:10.1089/ars.2013.5524.
 30. Spiel A.O., Mayr F.B., Leitner J.M. et al. Simvastatin and rosuvastatin mobilize Endothelial Progenitor Cells but do not prevent their acute decrease during systemic inflammation. *Thromb Res*. 2008; 123(1): 108–13. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.03.007. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18433844.
 31. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*; 2013.
 32. Stossel T.P. The discovery of statins. *Cell*. 2008; 134(6): 903–5. DOI: 10.1016/j.cell.2008.09.008. PMID: 18805080.
 33. Suh J.W., Choi D.J., Chang H.J. et al. HMG-CoA reductase inhibitor improves endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats via down-regulation of caveolin-1 and activation of endothelial nitric oxide synthase. *J Korean Med Sci*. 2010; 25(1): 16–23. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.1.16. Epub 2009 Dec 26. PMID: 20052342; PMCID: PMC2800001.
 34. Vasa M., Fichtlscherer S., Adler K. et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2001; 103(24): 2885–90. DOI: 10.1161/hc2401.092816. PMID: 11413075.
 35. Wassmann S., Laufs U., Bäumer A.T. et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. 2001; 37(6): 1450–7. DOI: 10.1161/01.hyp.37.6.1450. PMID: 11408394.
 36. Wolfrum S., Dendorfer A., Rikitake Y. et al. Inhibition of Rho-kinase leads to rapid activation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt and cardiovascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(10): 1842–7. DOI: 10.1161/01.ATV.0000142813.33538.82. Epub 2004 Aug 19. PMID: 15319269; PMCID: PMC2649731.
 37. Zheng D., Liang Q., Zeng F. et al. Atorvastatin protects endothelium by decreasing asymmetric dimethylarginine in dyslipidemia rats. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 41. DOI: 10.1186/s12944-015-0041-2. PMID: 25934565; PMCID: PMC4428246.

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

© Кристина Сергеевна Ворганова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Кристина Сергеевна Ворганова — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: vorganovakristina@yandex.ru

Поступила: 04.04.2021

Одобрена: 12.05.2021

Принята к печати: 21.06.2021

РЕЗЮМЕ. В статье рассматриваются генетические причины развития некоторых наследственных форм кардиомиопатий, связанных с мутациями генов, а также взаимосвязь генетических мутаций с клиническими проявлениями. Рассмотрены осложнения, основные методы диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии, аспекты дифференциальной диагностики с другими заболеваниями миокарда.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиомиопатии; генетические причины; ламин; саркомерные белки; клинические особенности; дистрофин; десмин; структурные белки.

DILATED CARDIOMYOPATHY: CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC PRECONDITIONS

© Kristina S. Vorganova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Kristina S. Vorganova — Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: vorganovakristina@yandex.ru

Received: 04.04.2021

Revised: 12.05.2021

Accepted: 21.06.2021

SUMMARY. The article examines the genetic causes of the development of some hereditary forms of cardiomyopathies associated with gene mutations, as well as the relationship of genetic mutations with clinical manifestations. Complications, main methods of diagnosis and treatment of dilated cardiomyopathy, aspects of differential diagnosis with other myocardial diseases are considered.

KEY WORDS: cardiomyopathies; genetic causes; lamin; sarcomeric proteins; clinical features; dystrophin; desmin; structural proteins.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — группа заболеваний, приводящих к увеличению размеров полости левого желудочка (ЛЖ) и его систолической дисфункции, не ассоциированных с клапанными пороками сердца и коронарным атеросклерозом, проявляющимися сердечной недостаточностью (СН), а также предрасположенностью к развитию желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [10, 12, 15].

Заболеваемость составляет 5–8 случаев на 100 000 населения в год. Мужчины боле-

ют в 2–3 раза чаще, чем женщины. Средний возраст пациентов варьирует от 30 до 45 лет [11].

Согласно Европейской ассоциации кардиологов от 2008 г. дилатационные кардиомиопатии классифицируют на [21]:

1. Семейные ДКМП:

- генетический дефект установлен;
- генетический дефект не установлен.

2. Несемейные (негенетические) ДКМП:

- идиопатические;
- генетический дефект установлен.

Около 50% всех случаев дилатационной кардиомиопатии имеют генетическую этиологию [7, 14], отмечается передача ДКМП по наследству как моногенное заболевание с аутосомно-доминантным (преимущественный путь наследования), X-сцепленным, аутосомно-рецессивным (при родственных браках) механизмами наследования и с митохондриальным наследованием по женской линии. До внедрения методов молекулярной диагностики систематический кардиологический скрининг родственников больных ДКМП приводил к выявлению вероятного семейного заболевания в 20–35% случаев: было обнаружено более 50 генов, связанных с развитием заболевания [5, 10]. Причинами развития ДКМП являются и дефекты саркомерных белков кардиомиоцитов, таких как сердечный актин, α -тропомиозин. В развитии наследственных ДКМП стала известна роль белков цитоскелета, когда заболевания сердечно-сосудистой системы являются не единственным фенотипическим проявлением ДКМП, а сочетаются с нейромышечными симптомами. Этим обусловлен тот факт, что некоторые гены, вызывающие развитие генетически обусловленной ДКМП, впервые были открыты и описаны именно в связи с наследственными нейромышечными заболеваниями. В настоящее время разработаны алгоритмы диагностики наследственных форм ДКМП, основанные на данных анамнеза, клинического и инструментального исследования, а также дополненные современными молекулярно-генетическими методами [19].

Семейная ДКМП является возрастзависимой патологией: большая часть явных форм этого варианта заболевания диагностируется у пациентов в возрасте 40–70 лет, при том, что начало заболевания у более молодых людей не является редким. У больных с ДКМП генетические исследования регистрируют наличие более одной потенциально болезнетворной мутации. Многие из мутаций являются «молчащими», но современными учеными обсуждается новая модель олигогенного наследования (заболевание, вызванное небольшим числом мутаций в различных генах), способная вызвать значительные затруднения при проведении генетического консультирования в доклинической диагностике [10]. В настоящее время известно значительное число генов апоптоза, продукты которых способны как сокращать продолжительность жизни клеток, так и оказывать протективное действие (антиапоптозные гены). Нарушение

равновесия между ними может быть фактором, способствующим развитию дилатации миокарда и последующему развитию сердечной недостаточности и аритмий [13]. ДКМП может быть обусловлена мутациями в генах, кодирующих или модулирующих ионные каналы (PLN, RYR2 и SCN5A). Мутантные белки вызывают дисфункцию натриевых, кальциевых и калиевых каналов, что поддерживает альтернативный механизм развития дилатации, вызванной, прежде всего, нарушением электрической функции кардиомиоцитов, а не их структурным дефектом. В частности, миссенс-мутации в гене SCN5A, которые чаще связаны с синдромами Бругада и удлиненного интервала QT, в случаях семейной формы ДКМП значительно повышают риск развития аритмий и нарушения проводимости [2, 4].

К развитию ДКМП приводят не только генетические причины, но и воздействие химических веществ, способных инициировать развитие заболевания. Наиболее частыми из подобных причин является злоупотребление алкоголем и прием химиотерапевтических препаратов. Причиной развития ДКМП может быть миокардит, артериальная гипертензия [10].

В настоящее время изучены патогенетические механизмы, лежащие в основе развития ДКМП. Так, ремоделирование сердца при этом заболевании ассоциировано с гипертрофией кардиомиоцитов (КМЦ), возникающей из-за апоптоза, некроза, аутофагии, что сопровождается изменением качественного и количественного состава стромы миокарда. При ДКМП наблюдается активация экспрессии генов у взрослого человека, возникшая в результате процессов порочного метаболического программирования, происходящего на этапе внутриутробного развития организма. У больных с ДКМП отмечено, что длительное повышение симпатической активности вегетативной нервной системы приводит к снижению чувствительности, уменьшению плотности бета-адренорецепторов сарколеммы кардиомиоцитов [8]. Нарушения обмена кальция играют важную роль в формировании систолической дисфункции ЛЖ. Ионы кальция проникают внутрь клеток через специфические каналы L-типа во время каждого сердечного сокращения и вызывают высвобождение кальция путем активации рианодиновых рецепторов, что приводит к кратному повышению концентрации внутриклеточного кальция (более чем в 10 раз).

В настоящее время признано, что активация РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) — неотъемлемая составляющая патогенеза при ДКМП, независимо от ее этиологии. Сердечная недостаточность (СН) при ДКМП сопровождается активацией синтеза и секреции предсердного и мозгового натрий-уретического пептида в сердце [20].

Клинические проявления ДКМП развиваются постепенно, поэтому длительное время больной активно жалоб не предъявляет. Различают следующие клинические варианты развития ДКМП: изолированное поражение миокарда, превалирование симптомов сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости, нервно-мышечных симптомов, высокий уровень КФК, полиорганное поражение [17, 20].

Основными клиническими проявлениями ДКМП являются:

- *Хроническая сердечная недостаточность (ХСН).* Симптомы обусловлены застойными явлениями по малому и большому кругу кровообращения (отеки, ортопноэ, пароксизмальная одышка) и/или сниженным сердечным выбросом (общая слабость, усталость, одышка при нагрузке). Чаще всего симптомы ХСН развиваются медленно на протяжении нескольких месяцев, но возможен и подострый дебют при наличии анамнеза предшествующего инфекционного заболевания (ОРВИ, грипп, пневмония). В 80% случаев пациенты обращаются за медицинской помощью в связи с прогрессирующей одышкой или ортопноэ [18].
- *Тромбоэмболии (включая инсульт).* Источником тромбов при ДКМП (в связи с кардиомегалией и фибрилляцией предсердий) является ушко левого предсердия. Тромбозы и эмболии встречаются при ДКМП в 1,5–3 раза чаще, чем при других болезнях с сопоставимой тяжестью сердечной недостаточности, но в качестве первого симптома заболевания эмболии выступают редко [18].
- *Аритмии.* Нарушения сердечного ритма и проводимости появляются вместе с симптомами ХСН; в некоторых случаях (у пациентов с наследственной ДКМП) могут предшествовать симптомам сердечной недостаточности [18].
- *Внезапная сердечная смерть (ВСС).* ДКМП может не выявляться клинически; обнаруживается при развитии тотальной недостаточности сердца с венозным за-

стоем в малом и большом круге кровообращения из-за сниженной сократительной способности обоих желудочков сердца — в этом случае пациенты предъявляют жалобы на немотивированную слабость, повышенную утомляемость, одышку при физической нагрузке и в покое, головокружение, сердцебиение, наличие отеков нижних конечностей, увеличение живота в диаметре за счет асцита. Предиктором ВСС при ДКМП считают синкопальные состояния вследствие электрической нестабильности миокарда. Указания на ВСС в семейном анамнезе — показание для установки ИКД (имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора) — вторичная профилактика [20].

При физикальном обследовании больных с ДКМП перкуторно определяется значительное расширение границ относительной сердечной тупости; специфических аускультативных признаков ДКМП не существует. При относительной недостаточности атриовентрикулярных клапанов выслушивается систолический шум, а также III тон, обуславливающий при тахикардии стойкий ритм галопа. Выявляются типичные для тяжелой застойной СН изменения со стороны других органов и систем: отеки нижних конечностей, увеличение в размерах печени, физикальные признаки плеврита, асцита [18].

Известны особенности клинического течения некоторых семейных форм ДКМП:

- ДКМП, связанные с дефектами гена дистрофина. Название белка дистрофина связано с мышечными дистрофиями Дюшена и Бекера, которые являются тяжелыми, генетически обусловленными нейромышечными заболеваниями. Вариант Дюшена характеризуется более агрессивным течением заболевания, быстрым развитием и прогрессированием мышечной слабости, ранним вовлечением в процесс дыхательной мускулатуры и гибелью больных в молодом возрасте по причине острой дыхательной недостаточности. Часто у больных с мышечными дистрофиями обнаруживается патология сердечно-сосудистой системы в виде синусовой тахикардии, дефектов проведения сердечного импульса, развития ДКМП и сердечной недостаточности. Кардиальный фенотип отличается у больных с мышечной дистрофией Дюшена и с мышечной дистрофией Бе-

кера. В первом случае патология сердечно-сосудистой системы может не иметь яркого клинического проявления в связи с выраженной мышечной слабостью и ограниченной физической активностью. Иная клиническая картина наблюдается у больных с мышечной дистрофией Бекера. В отсутствие выраженных мышечных нарушений и при относительно сохраненной физической активности ДКМП у таких больных может стать доминирующей в клинической картине заболевания — в этом случае наблюдается быстрое прогрессирование сердечной недостаточности в течение 1–2 лет, и без своевременной трансплантации сердца больные умирают [19].

- Ламиновый генотип ДКМП, детерминированной мутациями в гене ламина А/С (LMNA), ассоциируется с высоким риском ВСС даже при отсутствии значительной дилатации камер сердца и левожелудочковой систолической дисфункции [3]. Характерные черты кардиомиопатий, связанных с патологией ламина, — поражение периферических мышц с появлением слабости в нижних конечностях, переваливающаяся походка, трудности при передвижении (бег, езда на велосипеде, подъем по лестнице) [19].
- Мутации в гене титина (*TTN*), кодирующем гигантский белок, прикрепленный к Z-дискам и толстой нити миозина, являются одними из наиболее распространенных генетических причин ДКМП и составляют около 25% семейных и до 18% спорадических случаев. Филаменты титина обеспечивают сборку миофибрилл, стабилизацию и поддержание пассивной жесткости саркомера. Большое количество миссенс-вариантов (точечных мутаций, обеспечивающих кодирование другой аминокислоты измененным кодоном) являются во многих случаях непатогенными или их клиническая значимость остается неопределенной. Патогенными считаются укорачивающие титин варианты — нонсенс и сплайсинг мутации, а также ее варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания. *TTN*-укорачивающие/усекающие (*TTN* truncation) варианты ассоциированы с высоким риском желудочковых аритмий с развитием интерстициального фиброза и выраженными изменениями митохондриальной функции кардиомиоцитов [2].

- В клинической картине десминовых кардиомиопатий на первый план выступают нарушения ритма: болезнь дебютирует нарушениями ритма (атриовентрикулярной проводимости), которые за короткое время прогрессируют, приводя к полному атриовентрикулярному блоку. Нередко синкопальные состояния являются первыми клиническими проявлениями заболевания и требуют постановки электрокардиостимулятора. Нарушения ритма — частая причина летального исхода у больных с ДКМП [19].

- Мутации в гене *RBM20* (РНК-связывающий белок 20), регуляторе сплайсинга (то есть вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле) и экспрессии титина, других белков, также являются причиной развития семейной ДКМП с частотой выявления 2–3%. Фенотип носителей *RBM20*-мутаций отличается более частым развитием фибрилляции предсердий и прогрессирующей сердечной недостаточностью [2].

Диагностика и дифференциальная диагностика ДКМП проводится с учетом клинических проявлений заболевания, результатов лабораторного и инструментального обследований. При биохимическом обследовании может быть повышено содержание в крови КФК и МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) из-за продолжающегося прогрессирующего повреждения миокарда с развитием явлений некроза кардиомиоцитов. У многих больных с ДКМП выявляются изменения в коагулограмме: повышение свертывающей активности крови, в частности, высокий уровень в крови плазменного D-димера) [1, 11].

Инструментальные методы диагностики у больных с ДКМП предполагают проведение следующих исследований [9]:

- электрокардиографии, на которой отмечается наибольшая амплитуда зубца *R* в отведении V_6 и наименьшая — в отведениях I, II или III; отношение высоты зубца *R* в отведении V_6 к амплитуде наибольшего зубца *R* в отведениях I, II или III более 3 (у 67% больных с ДКМП); патологические зубцы *Q* в отведениях I, aVL, V_5 , V_6 , что обусловлено очаговым или диффузным кардиосклерозом при ДКМП; полная блокада левой ножки пучка Гиса; признаки гипертрофии миокарда левого желудочка и левого предсердия;

- холтеровского мониторингирования ЭКГ, которое фиксирует 90% желудочковых экстрасистол, 10–15% — пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ), 25–35% — пароксизмов фибрилляции предсердий; 30–40% — атриовентрикулярных блокад различной степени;
- ЭхоКГ — выявляет дилатацию всех полостей сердца; диффузную гипокинезию миокарда; снижение фракции выброса (ФВ) (35% и ниже); увеличение КСР и КДР левого желудочка; увеличение КДР правого желудочка; митральную и трикуспидальную регургитацию; наличие внутрисердечных тромбов; повышение давления в легочной артерии;
- рентгенографии органов грудной клетки — обнаруживает увеличенные размеры сердца в виде шара (кардиомегалия); увеличение кардиоторакального индекса (отношение поперечного размера сердца к размеру грудной клетки), который у больных с ДКМП превышает 0,55 и может достигать 0,6–0,65; признаки венозного застоя в легких; признаки выраженной легочной гипертензии;
- стресс-эхокардиографического исследования с добутамином — позволяет обнаружить участки жизнеспособного миокарда и рубцовые изменения; проводится в целях дифференциальной диагностики с ишемической ДКМП;
- радионуклидной вентрикулографии — метод основан на регистрации с помощью гамма-камеры импульсов от введенного внутривенно меченного йодом радиоактивного альбумина, проходящего с током крови через левый желудочек; позволяет оценить сократительную функцию миокарда, рассчитать объем левого желудочка, фракцию выброса, время циркулярного укорочения волокон миокарда;
- сцинтиграфии миокарда с радиоактивным таллием ^{201}Tl — позволяет обнаружить мелкие, напоминающие мозаику, очаги снижения накопления изотопа, что обусловлено множественными очагами фиброза в миокарде;
- катетеризации сердца и ангиографии — рекомендованы для оценки размеров полостей сердца с определением конечно-диастолического давления в левом желудочке и левом предсердии, давления заклинивания легочной артерии и уровня систолического давления в легочной

артерии, для исключения атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных старше 40 лет, если есть соответствующие симптомы или высокий сердечно-сосудистый риск;

- эндомикардиальной биопсии у больных с ДКМП — позволяет выявить выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов, явления некроза, интерстициальный и заместительный склероз различной степени выраженности; отсутствие активной воспалительной реакции, когда выраженные лимфоцитарные инфильтраты могут встречаться в отдельных участках биоптата, но количество лимфоцитов не превышает 5 или 10 в поле зрения при увеличении микроскопа в 400 и 200 раз соответственно [11]; эндомикардиальную биопсию проводят для исключения специфических заболеваний миокарда [1];
- генетического тестирования с определением ограниченного количества известных генов, способных вызвать развитие ДКМП; проводится у пациентов с соответствующими клиническими проявлениями, результатами лабораторного и инструментального обследований; использование секвенирования нового поколения для анализа обширных генетических панелей генов, включая титин, возможно в случаях, когда в семье пациента с ДКМП возможно провести сегрегационный анализ, то есть имеются данные ДНК нескольких пациентов с ДКМП [10].

Диагноз «Дилатационная кардиомиопатия идиопатическая» может быть установлен при исключении других возможных причин, специфических для ДКМП, таких как:

- артериальная гипертензия: АД выше 160/100 мм рт. ст. при повторных измерениях и (или) признаки поражения органов-мишеней (гипертензивная ДКМП);
- ишемическая болезнь сердца (ИБС): обструкция более 50% одной из магистральных коронарных артерий (ишемическая ДКМП);
- длительный алкогольный анамнез (алкогольная ДКМП);
- системные заболевания соединительной ткани;
- пороки сердца (митральный, аортальный стеноз);
- легочное сердце;
- болезни перикарда.

При ишемической ДКМП отмечается выраженный коронарный атеросклероз со значительным поражением миокарда. В отличие от идиопатической ДКМП наблюдаются боли ангинозного характера в области сердца и за грудиной, с определенной иррадиацией, постепенность развития левожелудочковой и правожелудочковой недостаточности кровообращения, наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или его ЭКГ-признаков, а также определенных факторов риска ИБС. Отличительным признаком ишемической ДКМП служит выявление распространенных (более 40% периметра ЛЖ) и выраженных дефектов перфузии миокарда при сцинтиграфии с ^{201}T .

При проведении дифференциальной диагностики ДКМП с некоторыми заболеваниями необходимо учесть следующее.

1. Для тяжелой формы диффузного инфекционно-иммунного миокардита характерно острое начало, в том числе и развитие сердечной недостаточности в связи с инфекцией, вакцинацией, приемом лекарств, при ДКМП заболевание развивается постепенно.

2. При поражении митрального клапана отмечается определенная постепенность в развитии сердечной недостаточности в течение относительно длительного времени, имеющей черты изолированной левожелудочковой недостаточности с последующим более поздним формированием правожелудочковой недостаточности. Тромбоэмболии возникают при частом присоединении (при митральном пороке) дилатации предсердий, реже отмечаемой при ДКМП. Ревматические пороки сердца отличаются интенсивностью систолического шума митральной регургитации, возрастающего при сокращении выраженности застойной сердечной недостаточности под влиянием адекватной терапии. При ДКМП чаще наблюдается малая амплитуда шума. В пользу ревматического генеза митральной или митрально-трикуспидальной недостаточности указывают также выраженные диастолический шум и щелчок открытия митрального клапана, не наблюдающиеся при ДКМП. При ЭхоКГ-исследовании диагноз митрального порока сердца подтверждается обнаружением признаков фиброза клапана, уменьшением скорости раннего диастолического прикрытия передней створки. При одинаковой выраженности дилатации полости левого желудочка в конце диастолы при ДКМП отмечается более выраженное нарушение его опорожнения, на что указывает значительное увеличение КСО (конечный систолический объем) (более $80 \text{ см}^3/\text{м}^2$) и снижение

ФВ менее 44%. Для митральной недостаточности не показательна диффузная гипокинезия ЛЖ при ДКМП, отмечено значительное снижение суммарной экскурсии задней стенки и межжелудочковой перегородки. Отличительным признаком ДКМП является значительное (более 1,9 см) увеличение расстояния от передней створки митрального клапана до межжелудочковой перегородки, что, по-видимому, свидетельствует о выраженном повышении давления ЛЖ.

3. Для клинических проявлений хронического легочного сердца характерна легочная гипертензия, гипертрофия правых отделов сердца; больные жалуются на общую слабость, одышку, усиливающуюся при физической нагрузке, сердцебиение, кардиалгии вследствие гипоксии, иногда кровохарканье, обмороки, отсутствие выраженного цианоза [6].

В лечении больных с ДКМП используется следующая симптоматическая терапия:

- лечение хронической сердечной недостаточности проводится с применением иАПФ, β -адреноблокаторов, диуретиков, сердечных гликозидов, антагонистов альдостерона, блокаторов рецепторов ангиотензина-II;
- лечение и профилактика нарушений сердечного ритма зависит от характера аритмий — при терапии суправентрикулярных и желудочковых аритмий следует избегать эмпирического назначения антиаритмических препаратов IA, IB и IC классов, которые, по данным ряда многоцентровых исследований, ухудшают выживаемость больных с застойной сердечной недостаточностью;
- профилактика тромбоэмболий обусловлена тем, что у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью и низкой ФВ риск возникновения тромбоэмболии в течение двух лет составляет около 30%, что определяет длительное применение непрямых антикоагулянтов; непрямые антикоагулянты показаны пациентам с ДКМП в случае, если имеется: мерцательная аритмия, в анамнезе хотя бы один тромбоэмболический эпизод (независимо от ритма сердца), внутрисердечные желудочковые и предсердные тромбы, тяжелая сердечная недостаточность IV класса по NYHA [11].

В лечении больных с ДКМП применяются электрофизиологические методы лечения, такие как:

- имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС), которая показана больным со

слабостью синусового узла и атриовентрикулярными блокадами; оптимальным является постановка ЭКС не с фиксированной, а с адаптируемой частотой стимуляции, двухкамерных, с желудочковым электродом, установленным в средних отделах межжелудочковой перегородки справа;

- сердечная ресинхронизирующая терапия (предсердно-двухжелудочковая стимуляция), которая осуществляется с помощью имплантации бивентрикулярного кардиостимулятора (СРТ-ЭКС) или бивентрикулярного стимулятора с функцией кардиоверсии-дефибрилляции (СРТ-ИКД); показана больным ХСН III–IV ФК, желудочковой диссинхронией (QRS более или равной 120 мс и по данным ЭхоКГ), сниженной ФВ ЛЖ (менее или равной 35%), при наличии синусового ритма или фибрилляции предсердий, которые не могут быть компенсированы на максимальной медикаментозной терапии; применение бивентрикулярного кардиостимулятора (сердечной ресинхронизирующей терапии-СРТ) улучшает самочувствие больных, снижает число госпитализаций и показатели смертности;
- установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) рекомендована всем больным — для улучшения прогноза, если отмечался эпизод остановки сердца или желудочковой тахикардии при наличии сниженной ФВ ЛЖ (менее 40%); с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти при неишемической систолической дисфункции ЛЖ и ФВ ЛЖ менее или равной 35%; указания на ВСС в семейном анамнезе [20]; ИКД не показан больным с рефрактерной ХСН, у которых невозможно предполагать достижение компенсации и благоприятного прогноза [16, 18]; в качестве метода первичной профилактики ВСС установка ИКД имеет преимущества по сравнению с применением амиодарона [20].

При неэффективности терапевтического лечения больных с ДКМП используются хирургические методы лечения: частичная венстрикулотомия левого желудочка (операция Batista) и трансплантация сердца — операция выбора в лечении финальной стадии ХСН, не поддающейся эффективному терапевтическому воздействию. Трансплантация сердца имеет ограничения метода: отсутствие достаточ-

ного количества донорских сердец; проблема отторжения пересаженного сердца, требующая мощной и дорогой иммуносупрессивной терапии; болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, которая не имеет пока что эффективного лечения. В настоящее время главной альтернативой трансплантации является использование аппаратов вспомогательного кровоснабжения — «искусственных желудочков сердца» [18].

Известно, что ДКМП — прогностически неблагоприятное заболевание, что обусловлено преждевременной смертью больных из-за желудочковой аритмии (ВСС) или ХСН. Пятилетняя выживаемость пациентов с ДКМП составляет 78,6%, частота ВСС — около 12%. В структуре основных причин смерти ДКМП регистрируется в 25–30% случаев. У людей 35–49 лет ДКМП остается второй по частоте (после ИБС) причиной ВСС. Большое значение в оценке прогноза больных с ДКМП имеет проведение дорогостоящей магнитно-резонансной томографии сердца и выявление признаков фиброза миокарда, выраженность которого коррелирует с высокой частотой смерти от всех причин, госпитализации, ВСС/ЖТ у пациентов с ДКМП [18]. В настоящее время использование современной медикаментозной терапии ХСН и ИКД, а также ресинхронизирующих устройств с функцией дефибрилляторов (CRT-D) позволило за 5 лет снизить показатели летальности при ДКМП до 7–14%, частоту ВСС на 87% в сравнении с 1977–1984 гг. [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурындина М.М. Сложности диагностики дилатационной кардиомиопатии в практике врача. Здравоохранение Дальнего Востока. 2015: 67–70.
2. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему. Российский кардиологический журнал. 2019; 24(4): 35–47.
3. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Шумовец В.В. и др. Клинические признаки ламин-позитивного фенотипа дилатационной кардиомиопатии. Евразийский кардиологический журнал. 2016: 94–5.
4. Воробьева В.В., Шабанов П.Д., Прошин С.Н. Коррекция митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов кролика с помощью субстратных антигипоксантов. Педиатр. 2015; 6(3): 74–80. DOI: 10.17816/PED6374-80.
5. Горубнова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. СПб.: СпецЛит; 1997.

6. Гуревич М.А., Катломина Е.М. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики дилатационной кардиомиопатии. Журнал Медицинский алфавит. 2014; 28–30.
7. Земцовский Э.В., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6) S5: 2–24.
8. Зотов Д.Д. Генетические полиморфизмы бета-адренорецепторов: физиологические, клинические и фармакогенетические аспекты. Актуальные проблемы диагностики и лечения заболеваний у лиц пожилого возраста жителей блокадного Ленинграда. Труды лечебно-диагностического, реабилитационного и научного центра для жителей блокадного Ленинграда. К 60-летию победы в Великой Отечественной войне. 2005: 119–26.
9. Зотов Д.Д. Современные методы функциональной диагностики в кардиологии. СПб.: Издательство Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 2013.
10. Моисеев В.С., Княкбаев Г.К., Лазарев П.В. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
11. Сабиров Л.Ф., Фролова Э.Б., Мухаметшина Г.А. и др. Дилатационная кардиомиопатия. Вестник современной клинической медицины. 2012: 56–63.
12. Сизов А.В., Зверева В.В. Дилатация миокарда как исход гипертрофической кардиомиопатии. Особенности соматических заболеваний у жителей блокадного Ленинграда и людей старших возрастных групп. 2015: 74–81.
13. Сизов А.В., Ковалев Ю.Р., Имянитов Е.Н. и др. Гены апоптоза и предрасположенность к развитию сердечной недостаточности и аритмиям у больных с дилатацией миокарда. Труды Мариинской больницы. 2009: 10–6.
14. Сизов А.В. Молекулярно-генетические основы, особенности патогенеза и клинического течения дилатационной кардиомиопатии. Труды Мариинской больницы. 2005: 59–80.
15. Сизов А.В. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с дилатационной кардиомиопатией. Труды Мариинской больницы. 2008: 48–53.
16. Соловьева Е.А., Благова О.В., Седов В.П. и др. Показания к имплантации и эффективность использования кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с дилатационной кардиомиопатией. Сибирский медицинский журнал. 2019: 54–62.
17. Туральчук М.В., Новик Г.А., Гудкова А.Я. Алгоритмы дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии и ее синдромов. Педиатр. 2013; 4(3): 82–5. DOI: 10.17816/PED4382-85
18. Хохлунов С.М., Попова И.В., Дупляков Д.В. и др. Дилатационная кардиомиопатия. Самара: АСГАРД; 2015.
19. Шляхто Е.В., Гудкова А.Я., Киселев И.О., Костарева А.А. Молекулярно-генетические основы и особенности клинического течения семейных форм дилатационной кардиомиопатии. Вестник аритмологии. 2003; 31: 52–9.
20. Шляхто Е.В. ред. Кардиология. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
21. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008; 29: 270–6.

REFERENCES

1. Buryndina M.M. Slozhnosti diagnostiki dilatatsionnoy kardiomiopatii v praktike vracha. [Difficulties in the diagnosis of dilated cardiomyopathy in the practice of a doctor]. Zdravookhraneniye Dal'nego Vostoka. 2015: 67–70. (in Russian)
2. Vaykhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Kurushko T.V. i dr. Dilatatsionnaya kardiomiopatiya: novyy vzglyad na problemu. [Dilated cardiomyopathy: a new perspective on the problem]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2019; 24(4): 35–47. (in Russian)
3. Vaykhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Shumovets V.V. i dr. Klinicheskiye prizna-ki lamin-pozitivnogo fenotipa dilatatsionnoy kardiomiopatii. [Clinical signs of a lamin-positive phenotype of dilated cardiomyopathy]. Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2016: 94–5. (in Russian)
4. Vorob'yeva V.V., Shabanov P.D., Proshin S.N. Korrektziya mitokhondrial'noy disfunktsii kardiomiotsitov krolika s pomoshch'yu substratnykh antigipoksantov. [Correction of mitochondrial dysfunction of rabbit cardiomyocytes using substrate antihypoxants]. Pediatr. 2015; 6(3): 74–80. DOI: 10.17816/PED6374-80 (in Russian)
5. Gorubnova V.N., Baranov V.S. Vvedeniye v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennykh zabolevaniy. [Introduction to molecular diagnostics and gene therapy of hereditary diseases]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 1997. (in Russian)
6. Gurevich M.A., Katlomini Ye.M. Aktual'nyye voprosy differentsial'noy diagnostiki dilatatsionnoy kardiomiopatii. [Topical issues of differential diagnosis of dilated cardiomyopathy]. Zhurnal Meditsinskiy alfa-vit. 2014; 28–30. (in Russian)
7. Zemtsovskiy E.V., Anastas'yeva V.G., Belan Yu.B. i dr. Nasledstvennyye narusheniya soyedinitel'noy tkani. Rossiyskiye rekomendatsii. [Hereditary disorders of connective tissue]. Kardiologicheskaya terapiya i profilaktika. 2009; 8(6) S5: 2–24. (in Russian)
8. Zotov D.D. Geneticheskiye polimorfizmy beta-adrenoretseptorov: fiziologicheskiye, klinicheskiye i far-

- makogeneticheskiye aspekty. [Genetic polymorphisms of beta-adrenergic receptors: physiological, clinical and pharmacogenetic aspects]. Aktual'nyye problemy diagnostiki i lecheniya zabolevaniy u lits pozhilogo vozrasta zhiteley blokadnogo Leningrada. Trudy lechebno-diagnosticskogo, reabilitatsionnogo i nauchnogo tsentra dlya zhiteley blokadnogo Leningrada. K 60-letiyu pobedy v Velikoy Otechestvennoy voyne. 2005: 119–26. (in Russian)
9. Zotov D.D. Sovremennyye metody funktsional'noy diagnostiki v kardiologii. [Modern methods of functional diagnostics in cardiology]. Sankt-Peterburg: Izdatel'stvo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo pediatricheskogo meditsinskogo universiteta; 2013. (in Russian)
 10. Moiseyev V.S., Kiyakbayev G.K., Lazarev P.V. Kardiomiopatii i miokardity. [Cardiomyopathies and myocarditis]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2020. (in Russian)
 11. Sabirov L.F., Frolova E.B., Mukhametshina G.A. i dr. Dilatatsionnaya kardiomiopatiya. [Dilated cardiomyopathy]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2012; 56–63. (in Russian)
 12. Sizov A. V., Zvereva V.V. Dilatatsiya miokarda kak iskhod gipertroficheskoy kardiomiopatii. [Myocardial dilation as an outcome of hypertrophic cardiomyopathy]. Osobennosti somaticheskikh zabolevaniy u zhiteley blokadnogo Leningrada i lyudey starshikh vozrastnykh grupp. 2015: 74–81. (in Russian)
 13. Sizov A.V., Kovalev Yu.R., Imyanitov Ye.N. i dr. Geny apoptoza i predispozitsionnost' k razvitiyu serdechnoy nedostatochnosti i aritmiyam u bol'nykh s dilatatsiyey miokarda. [Genes of apoptosis and predisposition to the development of heart failure and arrhythmias in patients with myocardial dilatation]. Trudy Mariinskoy bol'nitsy. 2009; 10–6. (in Russian)
 14. Sizov A.V. Molekulyarno-geneticheskiye osnovy, osobennosti patogeneza i klinicheskogo techeniya dilatatsionnoy kardiomiopatii. [Molecular genetic basis, peculiarities of pathogenesis and clinical course of dilated cardiomyopathy]. Trudy Mariinskoy bol'nitsy. 2005: 59–80. (in Russian)
 15. Sizov A.V. Narusheniya ritma i provodimosti serdtsa u bol'nykh s dilatatsionnoy kardiomiopatiyei. [Arrhythmias and cardiac conduction disorders in patients with dilated cardiomyopathy]. Trudy Mariinskoy bol'nitsy. 2008: 48–53. (in Russian)
 16. Solov'yeva Ye.A., Blagova O.V., Sedov V.P. i dr. Pokazaniya k implantatsii i effektivnost' ispol'zovaniya kardioverterov-defibrillyatorov u bol'nykh s dilatatsionnoy kardiomiopatiyei. [Indications for implantation and the effectiveness of cardioverter-defibrillator use in patients with dilated cardiomyopathy]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2019: 54–62. (in Russian)
 17. Tural'chuk M.V., Novik G.A., Gudkova A.Ya. Algoritmy differentsial'noy diagnostiki gipertroficheskoy kardiomiopatii i yeye sindromov. [Algorithms for differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy and its syndromes]. Pediatr. 2013; 4(3): 82–5. DOI: 10.17816/PED4382-85 (in Russian)
 18. Khokhlunov S.M., Popova I.V., Duplyakov D.V. i dr. Dilatatsionnaya kardiomiopatiya. [Dilated cardiomyopathy]. Samara: ASGAR Publ.; 2015. (in Russian)
 19. Shlyakhto Ye.V., Gudkova A.YA., Kiselev I.O., Kostareva A.A. Molekulyarno-geneticheskiye osnovy i osobennosti klinicheskogo techeniya semeynykh form dilyatatsionnoy kardiomiopatii. [Molecular genetic foundations and features of the clinical course of familial forms of dilated cardiomyopathy]. Vestnik aritmologii. 2003; 31: 52–9. (in Russian)
 20. Shlyakhto Ye.V. red. Kardiologiya. [Cardiology]. Nacional'noye rukovodstvo. 2-ye izd., pererab. i dop. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2019. (in Russian)
 21. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008; 29: 270–6.

ПИЩЕВОЕ РАССТРОЙСТВО У ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ

© *Елизавета Алексеевна Горошкова*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Елизавета Алексеевна Горошкова — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: goroshkovaelizaveta@yandex.ru

Поступила: 02.04.2021

Одобрена: 11.05.2021

Принята к печати: 21.06.2021

РЕЗЮМЕ. В настоящее время актуальной проблемой, требующей пристального внимания, является расстройство пищевого поведения у взрослых людей, поскольку в развитых и развивающихся странах с каждым годом растет число пациентов, страдающих пищевыми нарушениями. Оно связано с ущербом на психологическом, физическом, межличностном и социальном уровнях, а также со значительными прямыми и косвенными издержками. Расстройства питания являются психическими отклонениями, которые в первую очередь ухудшают физическое здоровье и нарушают психосоциальное функционирование. Нарушение адекватного восприятия собственной массы тела и своего питания играют главную роль в появлении и поддержке расстройств пищевого поведения. В течение нескольких десятилетий отмечается тенденция к увеличению расстройств пищевого поведения, причем чаще эти заболевания распространены среди мужчин, пожилых людей и людей с метаболическим синдромом. В настоящее время недостаточно изучена как патофизиология, так и лечение расстройств пищевого поведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: расстройство пищевого поведения; нервная анорексия; нервная булимия.

EATING DISORDER IN ADULTS

© *Elizaveta A. Goroshkova*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Elizaveta A. Goroshkova — clinical resident of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: goroshkovaelizaveta@yandex.ru

Received: 02.04.2021

Revised: 11.05.2021

Accepted: 21.06.2021

SUMMARY. Currently, an urgent problem that requires close attention is an eating disorder in adults, since the number of patients suffering from eating disorders is increasing every year in developed and developing countries. It involves damage at the psychological, physical, interpersonal, and social levels, as well as significant direct and indirect costs. Eating disorders are mental disorders that primarily impair physical health and disrupt psychosocial functioning. Violations of the adequate perception of one's own body weight and one's own diet play a major role in the appearance and support of eating disorders. For several decades, there has been a trend towards an increase in eating disorders, and these diseases are more common among men, the elderly and people with metabolic syndrome. Currently, both the pathophysiology and treatment of eating disorders are poorly understood.

KEY WORDS: eating disorder; anorexia nervosa; bulimia nervosa.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире неуклонно увеличивается число людей с нарушениями пищевого поведения. Нервная анорексия и булимия относятся к психическим заболеваниям, природа которых остается малоизученной, а, следовательно, эти заболевания плохо поддаются терапии. Ускоренный темп жизни, урбанизация, стрессовые ситуации, социальные и экономические условия жизни, личностный фактор — все эти обстоятельства могут явиться пусковым механизмом в развитии расстройства пищевого поведения (РПП). Часто люди, пребывающие в состоянии стресса, не могут к нему приспособиться из-за имеющихся психологических особенностей, низких адаптивных возможностей, не могут решить возникшие проблемы, уходят от реальности, фокусируются на том, что вызывает у них приятные ощущения, не требующие приложения душевных усилий, — так формируется зависимое поведение, в том числе и пищевое расстройство.

ЦЕЛЬ

Целью обзора является изучение психологических особенностей взрослого человека при нарушении у него пищевого поведения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использована международная база научных данных за последние 10 лет: Elibrary, PubMed, Uptodate. Проведен поиск литературы с помощью ключевых слов: нервная анорексия, нервная булимия, расстройство пищевого поведения, нервная булимия, расстройства пищевого поведения. Найдено 9944 источника научной информации, использовано в работе — 24.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Понятие пищевого поведения определяется ценностным отношением человека к пище и ее приему, стереотипом питания в обычных условиях и в ситуации стресса, ориентацией на образ собственного тела и деятельностью по его формированию [5]. Расстройство пищевого поведения — это класс психогенно обусловленных поведенческих синдромов, которые связаны с нарушениями в приеме пищи [МКБ-10: F50. Расстройства приема пищи].

Данные о распространенности расстройств пищевого поведения разнятся в зависимости от выбранных методик оценки и особенностей формирования анализируемых выборок: возраст, пол, культуральные различия, род занятий и пр. Во всем мире распространенность расстройств пищевого поведения увеличилась на 25%, но только 20% заболевших людей обращаются за медицинской помощью к специалистам [20]. Распространенность нервной анорексии у женщин составляет 0,5–3,7% [24], а нервной булимии — 1,1–4,2% [4]. Распространенность булимии в разных странах колеблется от 0,9 до 1,5%, однако реальная заболеваемость неизвестна из-за редкой обращаемости больных за медицинской помощью. Современные эпидемиологические данные [16] свидетельствуют, что вероятность полного выздоровления при нарушениях пищевого поведения незначительна, на протяжении длительного времени у большого числа пациентов сохраняются такие проблемы, как неадекватные представления о форме собственного тела, нарушения питания, сопутствующие психические изменения, например, социальная фобия, обсессивно-компульсивное расстройство, зависимость от психоактивных веществ. Известны результаты исследований [18], регистрирующие отсутствие полного восстановления структурно-функциональных взаимоотношений в головном мозге у больных с нервной анорексией по мере ликвидации дефицита массы тела. Исследования, проведенные на протяжении 21 года у больных с нервной анорексией, свидетельствуют о том, что 50,6% пациентов достигают полного выздоровления, у 10,4% анорексия продолжает оставаться актуальной, а 15,6% пациентов умирает от причин, связанных с этим заболеванием. По данным польской медицинской статистики [8], смертность при нервной анорексии достигает 18% и основными причинами смерти являются самоубийства, а также патология желудочно-кишечного тракта, возникшая из-за самостоятельного, но необоснованного использования слабительных и мочегонных средств. В Австралии смертность у больных с нервной анорексией за последние годы уменьшилась до 6% благодаря новому (бригадному) подходу к терапии таких пациентов

В 2018 году проведено исследование [9], в котором было обследовано 50 пациентов (24 мужчины и 26 женщин) с метаболическим синдромом, проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», госпитале

«МСЧ МВД России по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области». Анкетирование осуществлялось при помощи валидизированных опросников, оценивающих пищевое поведение, — DEBQ, EAT-26, наличие тревожности — HADS и психологический аспект качества жизни — SF-36. Статистическая обработка данных была проведена при помощи программы StatSoft Statistica. Наличие абдоминального ожирения и гипертонической болезни было диагностировано у 100% больных. Нарушение толерантности к глюкозе было обнаружено у 16 (32%) обследованных больных, 23 пациента (46%) имели диагностированный сахарный диабет в анамнезе. Дислипидемия встречалась у половины обследованных, в частности, повышение уровня липопротеидов низкой плотности имело место у 7 (14%) пациентов, триглицеридов — у 14 (28%), снижение липопротеидов высокой плотности было выявлено у 10 (20%) больных. По результатам проведенного анкетирования с использованием опросника EAT-26 было выявлено, что только 2% пациентов имеют выраженные нарушения пищевого поведения. Данные, полученные при оценке результатов анкетирования DEBQ, свидетельствовали, что нарушение пищевого поведения имело место у 74% опрошенных, из них ограничительный тип выявлен у 14% пациентов, эмоциогенный тип — у 4%, экстернальный тип — у 6% респондентов, смешанный тип нарушения пищевого поведения определялся у 50% больных. Полученные данные анкетирования позволяют сделать вывод, что у пациентов с метаболическим синдромом преобладает смешанный тип пищевого поведения, второе место занимает ограничительный тип. Другими учеными было проведено обследование 100 пациентов, средний возраст которых составил $51,66 \pm 13,19$ лет [14]. Диагностика метаболического синдрома проводилась на основании критериев, сформулированных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Международной диабетической федерации (IDF) в 2009 году. Больные были анкетированы по валидизированным опросникам Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ, 1986 г.), Eating Attitudes Test (EAT-26, 1982 г.), выявлены типологии нарушений пищевого поведения. Уровни мелатонина, серотонина и лептина определялись при помощи иммуноферментного анализа (ИФА). На основании полученных результатов выявлены статистически достоверные различия показателей липидного и углевод-

ного обмена в группе людей с ожирением 1-й степени при отсутствии тяжелой инсулинорезистентности и пациентами с более выраженными метаболическими нарушениями, больными с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа ($p < 0,05$). Установлено снижение значимости исследуемых гормонов в регуляции пищевого поведения у больных с продолжительным течением метаболического синдрома.

К расстройствам приема пищи относят нервную анорексию, нервную булимию, психогенное переедание, а также ряд других расстройств. Нарушения пищевого поведения относятся к психическим расстройствам [МКБ-10: F50. Расстройства приема пищи]. Расстройства пищевого поведения могут возникать у людей любого возраста, пола и национальной принадлежности. Во взрослой популяции людей преобладают расстройства алкогольного спектра с меньшими гендерными различиями, чем в подростковой популяции, и более высоким риском — у этнических меньшинств и людей с ожирением [19]. В возрасте от 18 до 25 лет у молодых людей нервная анорексия начинается раньше, чем нервная булимия или расстройство пищевого поведения [21]. Нарушение пищевого поведения у людей пожилого возраста связано с социальными факторами, пищевыми предпочтениями, применением диеты, степенью неудовлетворенности собственным весом, артериальным давлением и психологическими показателями [3, 12]. Пищевое поведение определяется ценностным отношением человека к пище, ее приему, выработанным стереотипом питания в обычных условиях и в ситуации стресса, восприятием образа собственного тела и деятельностью по его формированию [5, 15].

Пищевое поведение человека может быть адекватным или девиантным и зависит от оценки человеком степени важности самого процесса приема пищи в системе ценностной иерархии индивида, от количественных и качественных показателей питания, от эстетического восприятия окружающего мира и пр. На выработку стереотипов пищевого поведения, особенно в период стресса, влияют этнокультуральные факторы, ценность питания и связь его с жизненными целями человека, учет роли пищевого поведения окружающих для становления ряда личностных характеристик человека. В настоящее время выделяют три основных типа нарушения пищевого поведения:

1) экстернальное;

- 2) эмоциогенное;
- 3) ограничительное.

Экстернальное пищевое поведение проявляется повышенной реакцией больного на внешние стимулы, такие как реклама пищевых продуктов, вид еды или наблюдение за жующим человеком. Человек с экстернальным типом пищевого поведения принимает пищу всегда, когда он ее видит, когда она ему доступна и не обращает внимание на внутренние, гомеостатические стимулы к приему пищи. Основой повышенного реагирования на внешние стимулы к приему пищи у таких людей является не только повышенный аппетит, но и медленно формирующееся неполноценное чувство насыщения.

При эмоциогенном типе пищевого поведения (синонимы — гиперфагическая реакция на стресс, эмоциональное переедание или «пищевое пьянство») стимулом к приему пищи становится не голод, а эмоциональный дискомфорт, когда человек ест не потому, что голоден, а потому, что беспокоен, тревожен, раздражен, подавлен, обижен и т.д. Значимую роль в становлении эмоциогенного типа пищевого поведения играют особенности личности больного: высокая социальная ориентированность больного, хороший интеллект, склонность к тревожно-депрессивным реакциям, психическая незрелость, пониженная стрессоустойчивость, высокая стрессодоступность [7]. Стрессодоступность — это личностные качества, препятствующие преодолению эмоциональных нагрузок, которые характерны для людей пассивных, зависимых, высокотрехотных или склонных к депрессивным, ипохондрическим реакциям личностей, дистимиков и гипотимиков. Стрессодоступность повышается при недостатке сна, физической или психической истощенности, после перенесенной болезни и т.д. [2]. Стрессоустойчивость характерна для физически здоровых, эмоционально стабильных личностей с активной жизненной позицией, с низкой тревожностью и адекватной самооценкой.

Ограничительный тип пищевого поведения формируется после заболеваний, когда применялась лечебная диета, после ограничительных жестких диет для снижения массы тела, на фоне заниженной самооценки, самокритики, отсутствия любви к себе и собственному телу. Для указанного типа пищевого поведения характерна сформированная или формирующаяся анорексия и булимия либо отказ от еды ради снижения массы тела, очень

строгая коррекция питания без учета потребностей организма с использованием монодиет, частых разгрузочных дней, с длительным интервальным голоданием, невозможность остановиться при приеме пищи, даже когда лишний вес быстро увеличивается — такая проблема связана с нарушением механизма насыщения. Указанные личностные особенности человека приводят к формированию социально приемлемого способа защиты от стресса, но который прост, доступен, легко осуществим, не требует умственного или эмоционального дополнительного напряжения [13].

Отличительными клиническими признаками расстройства пищевого поведения являются общая слабость, утомляемость, чувствительность к погодным изменениям, редукция роста волос на лице у мужчин, нарушение половой функции, снижение либидо, потеря массы тела [23], осиплость голоса, которая может быть симптомом расстройства пищевого поведения, в том числе и латентного, когда поражаются голосовые связки из-за гастроинтестинального рефлюкса у пациентов, которые регулярно вызывают у себя рвоту. Другими клиническими проявлениями расстройства пищевого поведения являются хроническая сухость во рту, глоссит, паротит и артроз височно-нижнечелюстного сустава [22].

Клиническими формами нарушенного пищевого поведения являются нервная анорексия и нервная булимия, для которых симптоматична озабоченность контролированием массы собственного тела, искажение образа своего тела, изменение ценности питания [1, 5]. Нервная анорексия характеризуется преднамеренным снижением массы тела, которое вызывается и поддерживается самим индивидом. Отказ от пищи связан с недовольством своей внешностью — избыточной, по мнению самого человека, собственной массой тела. В основе нервной анорексии находится искаженное восприятие себя и ложная интерпретация перемены мнения окружающих, основанная на предполагаемом самим пациентом патологическом изменении его внешности — такое состояние называется дисморфофобия. Нервная булимия характеризуется повторяющимися эпизодами переедания, т.е. употребления больших количеств пищи с потерей контроля за ее приемом, последующим компенсаторным поведением для предотвращения увеличения массы тела. Наиболее распространенным компенсаторным поведе-

нием является самоиндуцированная рвота, неправильное употребление лекарственных средств, голодание или экстремально интенсивные физические нагрузки. Подобное поведение обусловлено негативной самооценкой, связанной с массой и формой тела или внешним видом. Компенсаторное поведение включает жесткие (немедицинские) диеты, самовызывание рвоты, прием слабительных средств, чрезмерные физические нагрузки [10].

Для объективизации и последующего динамического наблюдения за состоянием пациентов выполняются лабораторные и инструментальные методы исследования всех больных с нарушенным пищевым поведением. Частота обследования определяется тяжестью соматического состояния пациентов и наличием соматических осложнений. При первичном осмотре и в процессе лечения измеряются рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ); определяется наличие кахексии, ортостатических реакций, акроцианоза, отеков; фиксируется увеличение и болезненность слюнных желез; выпадение волос; ломкость ногтей; желтушное окрашивание кожных покровов; царапины на тыльной стороне кистей (признак Рассела); болезненность живота и др. Проводится клинический анализ крови, общий анализ мочи с микроскопией осадка. Осуществляется биохимический анализ крови с определением электролитов сыворотки крови (калий, натрий, хлор), уровня глюкозы, количества общего белка в сыворотке крови и белковых фракций, активность АлАТ, АсАТ и гормонов щитовидной железы, значения билирубина, мочевины, креатинина. У истощенных и соматически тяжелых пациентов с нервной анорексией дополнительно исследуются электролиты сыворотки крови (кальций, магний, фосфаты, бикарбонат), креатининфосфокиназа, миоглобин, липидный профиль; определяются параметры кислотно-щелочного состояния; проводится ЭКГ. У пациентов с пониженной массой тела на протяжении более 6 месяцев, имеющих нервную анорексию, определяется степень остеопении и остеопороза, а также сывороточные уровни эстрадиола у женщин и тестостерона — у мужчин [11].

Основными диагностическими критериями нервной анорексии являются: снижение на 15% и сохранение на сниженном уровне массы тела, достижение индекса массы тела 17,5 баллов; искажение образа собственного тела и страх перед ожирением; намеренное избе-

гание пищи, способной вызвать увеличение массы тела [6]. Эпизоды переедания могут наблюдаться с разной частотой, но для постановки диагноза необходимо отметить минимум два обострения в неделю в течение трех месяцев. Выделяют несколько диагностических критериев нервной булимии: постоянная озабоченность едой и непреодолимая тяга к приему пищи даже в условиях ощущения сытости; попытки противодействовать эффекту ожирения от съедаемой пищи многократным вызыванием рвоты; злоупотребление слабительными средствами; альтернативные периоды голодания; использование препаратов, подавляющих аппетит; навязчивый страх ожирения [4].

При лечении расстройств пищевого поведения применяется комплексный подход: сочетание психотерапевтических методов с назначением психотропных препаратов и симптоматической терапии. Известен способ лечения тревожных расстройств ингибиторами селективного захвата серотонина (СИОЗС), которые могут быть назначены как вариант монотерапии, так и в составе комбинированного лечения [17]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина гораздо эффективнее помогают бороться с перееданием и булимией по сравнению с таблетированным плацебо. Трициклические антидепрессанты также показали свою эффективность при лечении этих заболеваний, но из-за высокой токсичности являются препаратами резерва. В настоящее время известно, что у большинства пациентов с расстройством пищевого поведения после отмены антидепрессантов возникают рецидивы заболевания, поэтому используется комплексный подход, включающий несколько видов психотерапии и двух- и трехэтапное лекарственное сопровождение. При нервной анорексии используется лекарственный препарат Оланзапин, который способствует набору массы тела, снижает проблему навязчивых идей, связанную с приемом пищи и очищением ЖКТ [17]. Оптимальным для восстановления нарушенного состава микрофлоры и достижения эффекта по снижению тревожности является применение препарата Бак-Сет Форте в течение двух недель [13]. Для лечения используется стандартная терапевтическая доза препарата по 1 капсуле 210 мг 2 раза в день во время приема пищи. Длительность лечения составляет 2 недели. Применение заявляемого способа эффективно лечит дисбиоз кишечника, уменьшает

степень выраженности тревожного состояния пациентов, что позволяет опосредованно воздействовать на пищевое поведение и способствовать уменьшению массы тела у пациентов с метаболическим синдромом. Заявляемый способ является простым, безопасным, эффективным и не требует врачебного контроля за состоянием пациента, лабораторными показателями и функционированием жизненно важных функций.

Прогноз для пациентов с расстройством пищевого поведения определяется сохранностью критических способностей человека и степенью его мотивации. Прогноз может быть благоприятным, если нет других психических расстройств, но имеется мотивация к выздоровлению. Прогноз неблагоприятный при запущенных стадиях болезни, когда развиваются нарушения в работе внутренних органов. Иногда наблюдается летальный исход. Профилактические мероприятия включают приверженность к правильному пищевому поведению, здоровому образу жизни, которые формируются с раннего детства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любое зависимое поведение характеризуется наличием порочного круга: чем агрессивнее действует стрессовый фактор, тем более выражена зависимость. У таких людей внешний мир ассоциируется с агрессией, и с течением времени личность, поведение зависимого человека изменяются в худшую сторону. Нарушение адекватного восприятия человеком своей массы тела, стереотипа питания играют определяющую роль в появлении и поддержке расстройств пищевого поведения. В настоящее время расстройства пищевого поведения недостаточно изучены, поэтому отмечается и недостаточная эффективность лечения таких пациентов. Регистрируется относительно высокая их смертность и не всегда эффективные профилактические мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абабков В.А., Исурина Г.Л., Казаковцев Б.А. и др. Психотерапия: учебник для студентов медицинского вузов. СПб.: Питер; 2000.
2. Дикая Л.Г. Деятельность и функциональное состояние: активационный компонент деятельности. Психологические проблемы профессиональной деятельности. М.: 1991; 93–111.
3. Захарченко В.М., Успенский Ю.П., Фрейдинова Д.А., Медведева Т.В. Пищевое поведение людей в пожилом возрасте. Успехи геронтологии. 2008; 21(1): 37–40.
4. Малкина-Пых И.Г. Терапия пищевого поведения. Справочник практического психолога. М.; 2002.
5. Менделевич В.Д. Пищевые зависимости, аддикции — нервная анорексия, нервная булимия. Руководство по аддиктологии. СПб.; 2007.
6. Менделевич В.Д. Психология девиантного поведения. Учебное пособие. СПб.; 2005.
7. Пустовит Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Пищевые предпочтения и нарушения пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом. Дневник казанской медицинской школы. 2017; 4(18): 119–22.
8. Ромацкий В.В., Сёмин И.Р. Феноменология и классификация нарушений пищевого поведения. Аналитический обзор литературы. Бюллетень сибирской медицины. 2006: 61–9.
9. Соусова Я.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Нарушение пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом. Медицина: теория и практика. 2018; 3(1): 91–2.
10. Скугаревский О.А. Нарушения пищевого поведения. Минск; 2007.
11. Скугаревский О.А. Методы диагностики нарушений пищевого поведения. Минск; 2005: 15–34.
12. Успенский Ю.П., Горбачева И.А., Барышников Н.В. и др. Оценка уровня тревоги и депрессии у больных с диспепсией по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1(1): 30–7.
13. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Способ лечения тревожных расстройств у пациентов с нарушениями пищевого поведения. Патент на изобретение RU 2712639 C1, 30.01.2020. Заявка № 2019115903 от 23.05.2019.
14. Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Фоминых Ю.А. Оценка роли гормонов в формировании пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом. Дневник казанской медицинской школы. 2019; 2(24): 8–14.
15. Юрьев В.К., Жирков П.Г. Распространенность некоторых факторов риска образа жизни, негативно влияющих на здоровье старшеклассников. Педиатр. 2018; 9(2): 49–54. DOI: 10.17816/PED9249-54.
16. A practical guide to the treatment of patients with eating disorders (Revised). American Psychiatric Association. Am J Psychiatry. 2000; 157(1): 39.
17. Birmingham C.L., Gritzner S. How does zinc supplementation benefit anorexia nervosa? Eat Weight Disord. 2006; 11(4): 109–11.
18. Bulik S., Hebebrand J., Kiski-Raikkonen A., Klamp K., Reichborn T., Mazzeo S.E., Wade T.D. Genetic epidemiology, Endophenotypes, and classification of eating

- disorders. *International Journal of Eating Disorders*. 2007; 40: 52–60.
19. Camilla Lindvall Dahlgren, Kristin Stedal. A systematic review of the prevalence of eating disorders in the Scandinavian countries: 1994–2016. *Nordic Psychol.* 2018; 70: 209–27.
 20. Carr Opin Psychiatry. Smink fr van Hoesen D Hohhoo. *Epidemiology, course and outcome of eating disorders* 2013; 26: 543–8.
 21. Litmanen J., Frojd S., Marttunen M., Isomaa R., Kaltiala-Heino R. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2017; 71(1): 61–6.
 22. Romanos G.E., Javed F., Romanos E.B., Williams R.C. Oro-facial manifestations in patients with eating disorders. *Appetite*. 2012; 59(2): 499–504.
 23. Treasure J., Claudino A.M., Zucker N. Eating disorders. *Lancet*. 2010; 375(9714): 583–93.
 24. Walters E.E., Kendler K.S. Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population sample of female twins. *Psychiatry AM J.* 1995; 152: 64–71.
 8. Romatskiy V.V., Somin I.R. Fenomenologiya i klassifikatsiya narusheniy pishchevogo povedeniya. [Phenomenology and classification of eating disorders]. *Analiticheskiy obzor literatury. Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2006: 61–9. (in Russian)
 9. Sousova Ya.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Narusheniye pishchevogo povedeniya u patsiyentov s metabolicheskim sindromom. [Eating disorders in patients with metabolic syndrome]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018; 3(1): 91–2. (in Russian)
 10. Skugarevsky O.A. Violations of food behavior. Minsk; 2007. (in Russian)
 11. Skugarevskiy O. A. Narusheniya pishchevogo povedeniya. [Eating disorders]. Minsk; 2007. (in Russian)
 12. Uspenskiy Yu.P., Gorbacheva I.A., Baryshnikova N.V. i dr. Otsenka urovnya trevogi i depressii u bol'nykh s dispepsiye po dannym gospital'noy shkaly trevogi i depressii. [Assessment of the level of anxiety and depression in patients with dyspepsia according to the hospital scale of anxiety and depression]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik*. 2019; 1(1): 30–7. (in Russian)
 13. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Sousova Ya.V., Gulunov Z.Kh. Sposob lecheniya trevoznykh rasstroystv u patsiyentov s narusheniyami pishchevogo povedeniya. [A method of treating anxiety disorders in patients with eating disorders]. Patent na izobreteniy RU 2712639 C1, 30.01.2020. Zayavka № 2019115903 ot 23.05.2019. (in Russian)
 14. Uspenskiy Yu.P., Sousova Ya.V., Fominykh Yu.A. Otsenka roli gormonov v formirovani pishchevogo povedeniya u patsiyentov s metabolicheskim sindromom. [Assessment of the role of hormones in the formation of eating behavior in patients with metabolic syndrome]. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly*. 2019; 2(24): 8–14. (in Russian)
 15. Yur'yev V.K., Zhirkov P.G. Rasprostranennost' nekotorykh faktorov riska obraza zhizni, negativno vliyayushchikh na zdorov'ye starsheklassnikov. [The prevalence of some lifestyle risk factors that negatively affect the health of high school students]. *Pediatr.* 2018; 9(2): 49–54. DOI: 10.17816/PED9249-54 (in Russian)
 16. A practical guide to the treatment of patients with eating disorders (Revised). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(1): 39.
 17. Birmingham C.L., Gritzner S. How does zinc supplementation benefit anorexia nervosa? *Eat Weight Disord.* 2006; 11(4): 109–11.
 18. Bulik S., Hebebrand J., Kiski-Raikonen A., Klamp K., Reichborn T., Mazzeo S.E., Wade T.D. Genetic epidemiology, Endophenotypes, and classification of eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*. 2007; 40: 52–60.
 19. Camilla Lindvall Dahlgren, Kristin Stedal. A systematic review of the prevalence of eating disorders in

REFERENCES

1. Ababkov V.A., Isurina G.L., Kazakovcev B.A. i dr. Psihoterapiya: uchebnik dlya studentov medicinskiy vuzov [Psychotherapy: a textbook for students of medical universities]. Sankt-Peterburg: Piter Publ.; 2000. (in Russian)
2. Dikaya L.G. Deyatel'nost' i funktsional'noye sostoyaniye: aktivatsionnyy komponent deyatel'nosti. [Activity and functional state: the activation component of the activity]. *Psikhologicheskiye problemy professional'noy deyatel'nosti*. Moskva: 1991; 93–111. (in Russian)
3. Zakharchenko V.M., Uspenskiy Yu.P., Freydinova D.A., Medvedeva T.V. Pishchevoye povedeniye lyudey v pozhilom vozraste. [Eating behavior of people in old age]. *Uspekhi gerontologii*. 2008; 21(1): 37–40. (in Russian)
4. Malkina-Pykh I.G. Terapiya pishchevogo povedeniya. [Eating Behavior Therapy]. *Spravochnik prakticheskogo psikhologa*. Moscow; 2002. (in Russian)
5. Mendelevich V.D. Pishchevye zavisimosti, addiktzii — nervnaya anoreksiya, nervnaya bulimiya. [Food addictions, addictions — anorexia nervosa, bulimia nervosa]. *Rukovodstvo po addiktologii*. Sankt-Peterburg; 2007. (in Russian)
6. Mendelevich V.D. Psikhologiya deviantnogo povedeniya. [Psychology of deviant behavior]. *Uchebnoye posobiye*. Sankt-Peterburg; 2005. (in Russian)
7. Pustovit Ye.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Pishchevye predpochteniya i narusheniya pishchevogo povedeniya u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. [Eating preferences and eating disorders in patients with metabolic syndrome]. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly*. 2017; 4(18): 119–22. (in Russian)

- the Scandinavian countries: 1994–2016. *Nordic Psychol.* 2018; 70: 209–27.
20. Carr Opin Psychiatry. Smink fr van Hoesen D Hohhoo. Epidemiology, course and outcome of eating disorders 2013; 26: 543–8.
21. Litmanen J., Frojd S., Marttunen M., Isomaa R., Kallitala-Heino R. *Nordic Journal of Psychiatry.* 2017; 71(1): 61–6.
22. Romanos G.E., Javed F., Romanos E.B., Williams R.C. Oro-facial manifestations in patients with eating disorders. *Appetite.* 2012; 59(2): 499–504.
23. Treasure J., Claudino A.M., Zucker N. Eating disorders. *Lancet.* 2010; 375(9714): 583–93.
24. Walters E.E., Kendler K.S. Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population sample of female twins. *Psychiatry AM J.* 1995; 152: 64–71.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

УДК 616.361-008.8-071-08+3.08+303.823.23+615.851+376

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛЕЦИСТИТА

© *Виталий Антонович Добренко¹, Андрей Владиславович Вовк^{2, 3}*

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

³ Елизаветинская больница. 195427, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14

Контактная информация: Виталий Антонович Добренко — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: dobrenko_va@mail.ru

Поступила: 05.03.2021

Одобрена: 12.04.2021

Принята к печати: 21.06.2021

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с хроническим холециститом с фокусом внимания на рациональную терапию и особенности применения различных групп препаратов для консервативного лечения данного заболевания, рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены для врачей-терапевтов и всех специалистов, интересующихся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании утвержденных Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни, утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический холецистит; диагностика; лечение; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPISTS TO DIAGNOSE AND TREAT CHRONIC CHOLECYSTITIS

© *Vitaliy A. Dobrenko¹, Andrey V. Vovk^{2, 3}*

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov.
197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6-8

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ City Hospital named after St. Martyr Elizabeth. 195427, Saint-Petersburg, Vavilovikh str., 14

Contact information: Vitaliy A. Dobrenko — PhD, Associate Professor of Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty. E-mail: dobrenko_va@mail.ru

Received: 05.03.2021

Revised: 12.04.2021

Accepted: 21.06.2021

SUMMARY. Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with chronic cholecystitis with a focus on rational therapy and the peculiarities of the use of various groups of drugs for the conservative treatment of this disease. They are recommended

for use by doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg and intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed on the basis of the approved Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of patients with gallstone disease. These practical recommendations were approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: chronic cholecystitis; diagnosis; treatment; practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хронический холецистит — это рецидивирующее воспалительное заболевание желчного пузыря, клинически проявляющееся синдромом общей интоксикации, болевым и диспептическим синдромами, а морфологически — признаками воспаления, атрофии слизистой оболочки и склерозом стенок органа [1].

КОД ПО МКБ-10

K81.1 Хронический холецистит

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость составляет 6–7 случаев на 1000 населения. Женщины болеют в 3–4 раза чаще. Преимущественно страдают лица среднего возраста (от 40 до 60 лет) [3].

КЛАССИФИКАЦИЯ

I. По этиологии: колибациллярный, энтерококковый, стрептококковый, стафилококковый, пневмококковый, сальмонеллезный, брюшнотифозный, паратифозный, дизентерийный, грибковый, вирусный, паразитарный и др.

II. По наличию конкрементов: калькулезный, акалькулезный.

III. По морфологии: катаральный, флегмонозный, гангренозный.

IV. По клиническому течению: латентный (субклинический), рецидивирующий (редко, часто), постоянно текущий (персистирующий).

V. По фазе болезни: обострение, затухающее обострение, ремиссия.

VI. По осложнениям: полипоз, абсцесс, перихолецистит, перфорация, облитерация пузырного протока.

ЭТИОЛОГИЯ

Воспалительный процесс в желчном пузыре чаще всего обусловлен условно-пато-

генной флорой (*E. coli* до 40%, стафилококки до 10%, стрептококки, протей, синегнойная палочка, энтерококки и др.), реже — патогенной флорой (брюшной тиф, шигеллы, вирус гепатита и др.) и паразитами (лямблии, описторхоз, фасциолез, аскаридоз).

Микроорганизмы проникают в желчный пузырь гематогенным (печеночная артерия и воронья вена), лимфогенным путями и по протокам (восходящий из желудочно-кишечного тракта либо нисходящий из желчных протоков).

ПАТОГЕНЕЗ

Важным предрасполагающим фактором для развития хронического холецистита является изменение свойств желчи (нарушение коллоидной стойкости) и, как следствие, уменьшение ее бактерицидных свойств.

Способствовать возникновению воспалительного процесса будет повреждение стенки желчного пузыря конкрементом или паразитами, а также снижение общей реактивности макроорганизма.

Внедрение микробной флоры в условиях наличия предрасполагающих факторов ведет к развитию воспалительного процесса в слизистой оболочке желчного пузыря, распространению его при отсутствии лечения на подслизистый и мышечный слои.

Микрофлора в процессе жизнедеятельности еще больше изменяет свойства желчи, а отек и уплотнение стенки пузыря усугубляют моторные нарушения органа.

В тяжелых случаях воспалительный процесс может принять флегмонозный или даже гангренозный характер, что чревато развитием осложнений (перихолецистит, эмпиема, перфорация и др.).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для хронического холецистита характерно наличие следующих пяти синдромов.

I. Правоподреберный болевой синдром (90%) — жалобы на тупые, ноющие, реже

схваткообразные боли в правом подреберье, возникающие через 20–30 минут после еды и особенно при диетических погрешностях, иррадиирующие в правую половину тела (плечо, лопатка, шея) и купирующиеся самостоятельно через 2–3 часа либо после приема спазмолитиков.

Выявление при физикальном обследовании пациента нижеуказанных «пузырных» симптомов подтверждает наличие воспалительного процесса в желчном пузыре:

- Кера (симптом большого пальца) — болезненность при пальпации области желчного пузыря на вдохе;
- Лепене — болезненность при поколачивании двумя пальцами в проекции желчного пузыря на вдохе;
- Мерфи (симптом оборванного вдоха) — невозможность глубокого вдоха при введении пальцев врача в правое подреберье;
- Грекова–Ортнера — болезненность при поколачивании ребром кисти по реберной дуге справа;
- Мюсси–Георгиевского — болезненность при надавливании между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы справа.

II. Диспепсический синдром — отмечают явления как желудочной (снижение аппетита, горечь во рту, отрыжка, тошнота, рвота и др.), так и кишечной (вздутие, урчание живота, неустойчивый стул) диспепсии.

Для обострения хронического холецистита наиболее характерны горький привкус во рту, отрыжка горечью, тошнота.

III. Воспалительно-интоксикационный синдром — лихорадка, чаще субфебрильная, признаки общей интоксикации (увеличение СОЭ, лейкоцитоз и др.).

У пожилых и ослабленных больных температура тела даже при гнойном холецистите может оставаться субфебрильной, а иногда даже нормальной вследствие пониженной реактивности организма. Хронический холецистит обязательно следует включать в план дифференциальной диагностики при наличии у пациента лихорадки неясного генеза.

IV. Астено-вегетативный синдром — слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональная лабильность.

V. Холестатический синдром — встречается редко и обусловлен нарушениями желчединамики на фоне воспалительного процесса в желчном пузыре, проявляется субиктеричностью склер, желтушностью кожных покровов.

В зависимости от того, какие из вышеуказанных синдромов преобладают в клинической картине, выделяют следующие «маски» течения хронического холецистита: кардиальная, гастродуоденальная, аппендикулярная, фебрильная, ипохондрическая, артритическая [2].

При тяжелом течении обострения хронического холецистита могут возникать следующие осложнения:

- гнойно-деструктивные изменения желчного пузыря — эмпиема, перфорация, приводящие к развитию перитонита и формированию желчных свищей;
- перихолецистит, приводящий к формированию спаек и деформаций желчного пузыря;
- вовлечение в воспалительный процесс близлежащих органов — присоединение холангита, гепатита, панкреатита, папиллита;
- рефлекторные воздействия по типу висцеро-висцеральных рефлексов на отдаленные органы — рефлекторная стенокардия, гипермоторная дискинезия толстой кишки и др.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика хронического холецистита основывается на оценке жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра, результатов лабораторного и инструментального обследований.

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клинический анализ крови для выявления лейкоцитоза, повышения СОЭ.

2. Биохимический анализ с определением содержания общего белка, альбумина, общего и прямого билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, холестерина, глюкозы, активности трансаминаз, амилазы и липазы.

3. Ультразвуковое исследование желчного пузыря для выявления конкрементов и признаков холецистита: диффузное утолщение стенок желчного пузыря более 3 мм, уплотнение и/или слоистость стенок, уменьшение объема полости (сморщенный желчный пузырь) и «неомогенное» его содержимое (билиарный сладж).

4. Дуоденальное зондирование с посевом желчи для выявления признаков дискинезии желчевыводящих путей (увеличение порции

«В» до 200 мл (в норме — 30–70 мл), иногда ее получить не удастся из-за сморщивания пузыря, перипроцессов, нарушения сократительной способности) и исследования пузырной желчи (при обострении мутная, с хлопьями, слизью, слущенными клетками эпителия, лейкоцитами, эозинофилами). Эозинофилия при микроскопии желчи будет косвенно указывать на паразитарную инвазию, а большое количество кристаллов холестерина — на снижение коллоидной стойкости желчи и предрасположенность к камнеобразованию.

5. Компьютерная томография для оценки состояния желчного пузыря и прилежащих органов и тканей — для холецистита характерно утолщение стенок желчного пузыря до 4 мм и снижение их денситометрических показателей вследствие интрамурального отека.

6. Холеграфия (пероральная или внутривенная) позволяет косвенно подтвердить наличие хронического холецистита по наличию удлинения, извитости, перегибов, участков расширения и сужения протоков, деформации, втяжения, перегибов, многокамерности желчного пузыря, а также по дефектам наполнения диагностировать холецисто- и холедохолитиаз.

7. Обзорная рентгенография брюшной полости для выявления конкрементов желчного пузыря и протоков и оценки их рентгеноконтрастности (холестериновые камни рентгеноконтрастны).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с острым холециститом (ургентное состояние с полной обструкцией желчного пузыря), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, дискинезией желчевыводящих путей, гепатитом, панкреатитом, заболеваниями мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, правосторонняя почечная колика), аппендицитом, дивертикулярной болезнью.

ЛЕЧЕНИЕ

При легком течении хронического холецистита лечение проводят амбулаторно. В случае среднетяжелого течения показана госпитализация в гастроэнтерологическое или терапевтическое отделение. При выраженном болевом синдроме, угрозе развития осложнений больных госпитализируют в хирургическое отделение.

ДИЕТОТЕРАПИЯ

При обострении назначают вариант диеты с механическим и химическим щажением (щадящая диета) по номенклатуре стандартных диет либо стол № 5 по Певзнеру. Исключаются продукты, имеющие желчегонное действие.

В межприступный период напротив рекомендуют обогащать рацион продуктами с желчегонным действием (оливковое и подсолнечное масла и др.) для повышения сократительной способности желчного пузыря и улучшения реологических свойств желчи.

Медикаментозная терапия определяется фазой заболевания, выраженностью клинических проявлений, характером дискинезии желчевыводящих путей.

Подавление микробной флоры достигается назначением антибактериальных препаратов, концентрирующихся в желчи:

- полусинтетические пенициллины: амоксициллин или амоксициллин+клавулановая к-та внутрь по 500 мг 2 раза в сутки 7–10 дней;
- макролиды: кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки внутрь 7–10 дней;
- цефалоспорины: цефазолин, цефатоксим по 1 г каждые 12 часов в/м 7 дней;
- фторхинолоны: ципрофлоксацин по 250 мг 4 раза в сутки внутрь 7 дней либо пefлоксацин по 400 мг 2 раза в сутки внутрь 7 дней;
- нитрофураны: фуразолидон по 50 мг 4 раза в сутки, нитроксолин по 50 мг 4 раза в сутки внутрь 10 дней.

Улучшение реологических свойств желчи производят после стихания воспалительного процесса, назначая препараты с холеретическими свойствами: холензим, аллохол, препараты урсодезоксихолевой кислоты, растительные средства (кукурузные рыльца, пижма, шиповник и др.).

Нормализация моторно-эвакуаторной функции желчевыводящих путей проводится с помощью спазмолитических препаратов следующих фармакологических групп:

- холинолитики — производные скополамина (гиосцина бутилбромид);
- миотропные спазмолитики — гимекромон, мебеверин, папаверин, дротаверин;
- селективные блокаторы кальциевых каналов — пиноверия бромид, отилония бромид.

Литолитическая терапия проводится в межприступный период после стихания вос-

палительного процесса при соблюдении всех нижеуказанных условий:

- холестериновые, рентгенонегативные конкременты;
- размер камней не превышает 15 мм;
- конкременты занимают не более 1/3 желчного пузыря;
- камни свободно перемещаются при перемене положения тела больного;
- функция желчного пузыря сохранена;
- общий желчный проток проходим.

Противопоказаниями для литолитической терапии являются:

- кальцифицированные рентгеноконтрастные конкременты;
- конкременты диаметром более 2 см;
- множественные конкременты, занимающие более 50% пузыря;
- «отключенный» желчный пузырь;
- частые эпизоды желчной колики.

Назначают препараты урсодезоксихолевой кислоты из расчета 10 мг/кг в сутки однократно на ночь или 1/3 дозы утром, 2/3 на ночь продолжительностью не менее 6 месяцев. Контроль УЗИ и биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, билирубин) через 1, 3, 6 месяцев от начала терапии. После успешного растворения конкрементов в последующем следует повторять курсы приема препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

При наличии противопоказаний либо неэффективности проведенной литолитической терапии следует рассмотреть иные методы лечения холецистолитиаза: экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия, метод прямого растворения камней, холецистэктомия.

Показания для хирургического лечения хронического холецистита:

- часто рецидивирующее течение с развитием перихолецистита и спаечного процесса с исходом в сморщенный желчный пузырь;
- «отключенный» желчный пузырь;
- присоединение трудно поддающегося лечению панкреатита.

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ

Профилактика хронического холецистита заключается в строгом соблюдении пациентом врачебных рекомендаций по диетическому питанию, режиму, проведению профилакти-

ческих курсов приема рекомендованных препаратов (спазмолитики, урсодезоксихолевая кислота).

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Пациенты с хроническим холециститом с частыми обострениями (Д III) осматриваются терапевтом, гастроэнтерологом 2–3 раза в год, хирургом — по показаниям.

Больные хроническим холециститом без частых обострений (Д II) — терапевтом 1 раз в год, гастроэнтерологом, хирургом — по показаниям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 3: 64–80.
2. Коханенко Н.Ю., Ширяев Ю.Н., Луговой А.Л. и др. Особенности патогенеза, клинического течения и диагностики острого холецистита у больных с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией. Педиатр. 2015; 6(4): 62–8. DOI: 10.17816/PED6462-68.
3. Самсонов А.А. Хронический холецистит. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2011; 2: 26–30.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Maev I.V., Baranskaya E.K. i dr. Rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii po diagnostike i lecheniyu zhyolchnokamennoj bolezni [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of cholelithiasis]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 3: 64–80. (in Russian).
2. Kohanenko N.Yu., Shiryayev Yu.N., Lugovoj A.L., i dr. Osobennosti patogeneza, klinicheskogo techeniya i diagnostiki ostrogo holecistita u bol'nyh s dekompen-sirovannoj serdechno-sosudistoj patologiej [Features of pathogenesis, clinical course and diagnosis of acute cholecystitis in patients with decompensated cardiovascular pathology]. Pediatr. 2015; 6(4): 62–8. DOI: 10.17816/PED6462-68 (in Russian).
3. Samsonov A.A. Hronicheskij holecistit [Chronic cholecystitis]. Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum. 2011; 2: 26–30. (in Russian).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

© Виталий Антонович Добренко¹, Андрей Владиславович Вовк^{2, 3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова.

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

³ Елизаветинская больница. 195427, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14

Контактная информация: Виталий Антонович Добренко — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: dobrenko_va@mail.ru

Поступила: 26.03.2021

Одобрена: 29.04.2021

Принята к печати: 21.06.2021

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с постхолецистэктомическим синдромом с фокусом внимания на рациональную терапию и особенности применения различных групп препаратов для консервативного лечения данного заболевания, рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены для врачей-терапевтов и всех специалистов, интересующихся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны с учетом Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни, утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постхолецистэктомический синдром; диагностика; лечение; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPISTS TO DIAGNOSE AND TREAT POSTCHOLECYSTECTOMY SYNDROME

© Vitaliy A. Dobrenko¹, Andrey V. Vovk^{2, 3}

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6-8

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ City Hospital named after St. Martyr Elizabeth. 195427, Saint-Petersburg, Vavilovikh str., 14

Contact information: Vitaliy A. Dobrenko — PhD, Associate Professor of Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty. E-mail: dobrenko_va@mail.ru

Received: 26.03.2021

Revised: 29.04.2021

Accepted: 21.06.2021

SUMMARY. Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with postcholecystectomy syndrome with a focus on rational therapy and the peculiarities of the use of various groups of drugs for the conservative treatment of this disease. They are recommended for use by doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg and intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed with considering Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of patients with gallstone disease. These practical recommendations were approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEYWORDS: postcholecystectomy syndrome, diagnosis, treatment, practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Под постхолецистэктомическим синдромом (ПХЭС) понимают сохранение симптомов желчнокаменной болезни или их появление после проведения холецистэктомии.

КОД ПО МКБ-10

K91.5 Постхолецистэктомический синдром

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Термин «постхолецистэктомический синдром» является собирательным понятием и включает следующие группы состояний [1–4]:

- а) заболевания и патологические состояния билиопанкреатической системы и большого дуоденального соска, **не устраненные при первой операции** (незамеченный камень в холедохе, нераспознанный стеноз большого дуоденального соска и др.);
- б) заболевания и патологические состояния, **непосредственно связанные с самим оперативным вмешательством** (травматическая стриктура протоков, неполное удаление желчного пузыря, лигатурный холедохолитиаз и др.);
- в) заболевания гепатобилиарно-панкреатической системы, во многом **связанные с желчнокаменной болезнью** (хронический панкреатит, хронический гепатит, гастрит и др.) и не прошедшие после холецистэктомии;
- г) заболевания других органов и систем, **не связанные с билиарной системой** (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, спастический колит, диафрагмальная грыжа, почечнокаменная болезнь, психастения и др.).

При практической работе необходимо стремиться как можно точнее установить причину появления симптоматики и выбрать правильную тактику лечения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

I. Ранняя форма ПХЭС:

- остаточные камни в пузырном протоке или общем желчном протоке;
- холангит;
- последствия интраоперационного повреждения желчных протоков;
- истечение желчи.

II. Отсроченная форма ПХЭС:

- рецидив образования камней в протоках;
- стриктура;
- воспаление культи пузырного протока;
- дискинезия сфинктера Одди;
- образование невриномы;
- проявления заболеваний соседних органов (ГЭР, хронического панкреатита, СРК, дивертикулярной болезни, ишемии кишечника).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее часто больных беспокоят боли в эпигастральной области и правом подреберье коликоподобного или ноющего характера. Реже встречаются диспептические явления — тошнота, горький или неприятный привкус во рту, отрыжка горьким, вздутие живота, запор или неустойчивый стул. В ряде случаев могут рецидивировать печеночные колики, желтуха, явления острого холангита и обострение хронического панкреатита.

ДИАГНОСТИКА

Для исключения органической причины ПХЭС (признаков холестаза) выполняется биохимический анализ крови (билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТП, панкреатическая амилаза), ультразвуковое исследование брюшной полости. При сомнительных результатах обследование дополняют динамической гепатобилисцинтиграфией и эндоскопическим исследованием двенадцатиперстной кишки с оценкой состояния большого дуоденального соска.

Пациентам с признаками холестаза показана ревизия билиарного дерева — ретроградное контрастирование холедоха (ЭРПХГ).

Наиболее часто причиной холестаза являются холедохолитиаз (до 50%), папиллит (до 20%), парафатеральный дивертикул, стриктура холедоха и стеноз большого дуоденального сосочка.

При отсутствии органических причин развития ПХЭС уточняют природу функциональных нарушений с помощью исследования пассажа бария по желудку и двенадцатиперстной кишке при рентгенологическом исследовании, проведения периферической электрогастромиографии, эндоскопической манометрии сфинктера Одди.

Наиболее частыми находками являются спазм либо недостаточность сфинктера Одди (до 40%), дисфункция дуоденальной мотори-

ки как по гипермоторному, так и по гипомоторному типу.

ЛЕЧЕНИЕ

Пациентам с выявленной органической патологией билиарного тракта проводится эндоскопическая коррекция (эндоскопическая папиллосфинктеротомия, стентирование и др.) и, по показаниям, литолитическая терапия (препараты урсодезоксихолевой кислоты 10 мг/кг в сутки в один или два приема не менее 2–3 месяцев).

У больных с функциональными причинами ПХЭС проводится дифференцированная консервативная терапия. Рекомендовано частое питание небольшими порциями с исключением продуктов, влияющих на моторику билиарной системы.

Пациентам с дискинезией двенадцатиперстной кишки по гипермоторному типу и гипертонусом сфинктера Одди назначают спазмолитические препараты. В последнем случае препаратом выбора с максимально возможным уровнем селективного влияния на сфинктер Одди является гимекромон.

При гипомоторной дисфункции сфинктера Одди, гипомоторной дискинезии двенадцатиперстной кишки показаны прокинетики.

Если нет возможности выполнить поляризационную микроскопию желчи для оценки степени микрохоледохолитиаза, рекомендовано проводить регулярные профилактические курсы приема препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Уменьшить раздражающее действие желчи на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а, следовательно, провести профилактику билиарного эзофагита и билиарного гастрита можно назначением антацидных средств с выраженным сорбционным эффектом, препаратов урсодезоксихолевой кислоты, альгинатов.

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ

Профилактика ПХЭС заключается в строгом соблюдении пациентом врачебных рекомендаций по диетическому питанию, режи-

му, проведению профилактических курсов приема препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Больные подлежат диспансеризации в зависимости от выявленного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: патогенетические и терапевтические аспекты проблем. Медицинский совет. 2012; 2: 83–7.
2. Лазебник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные данные). Терапевтический архив. 2004; 2: 83–90.
3. Нечай А.И. Постхолецистэктомический синдром. Анналы хирургической гепатологии. 2006; 11: 28–33.
4. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Отдаленные последствия лапароскопической холецистэктомии. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(1): 23–9.

REFERENCES

1. Bystrovskaya E.V. Postkholetsistektomicheskiy sindrom: patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty problem [Postcholecystectomy syndrome: pathogenetic and therapeutic aspects of problems]. Meditsinskiy sovet. 2012; 2: 83–7. (in Russian)
2. Lazebnik L.B., Kopaneva M.I., Ezhova T.B. Potrebnost' v meditsinskoy pomoshchi posle operativnykh vmeshatel'stv na zheludke i zhelchnom puzyre (obzor literatury i sobstvennyye dannye) [The need for medical care after surgical interventions on the stomach and gallbladder (literature review and own data)]. Terapevticheskiy arkhiv. 2004; 2: 83–90. (in Russian)
3. Nechay A.I. Postkholetsistektomicheskiy sindrom [Postcholecystectomy syndrome]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2006; 11: 28–33. (in Russian)
4. Uspenskij Yu.P., Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N. i dr. Otdalennyye posledstviya laparoskopicheskoy holecistektomii [Long-term consequences of laparoscopic cholecystectomy]. Universitetskij terapevticheskiy vestnik. 2020; 2(1): 23–9. (in Russian)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ

© Виталий Антонович Добренко¹, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Виталий Антонович Добренко — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: dobrenko_va@mail.ru

Поступила: 05.03.2021

Одобрена: 30.04.2021

Принята к печати: 21.06.2021

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с дивертикулярной болезнью с фокусом внимания на рациональную терапию и особенности применения различных групп препаратов для консервативного лечения данного заболевания, рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены для врачей-терапевтов и всех специалистов, интересующихся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании утвержденных Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки; утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дивертикулярная болезнь; диагностика; лечение; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPISTS TO DIAGNOSE AND TREAT DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON

© Vitaliy A. Dobrenko¹, Yuliya A. Fominykh^{1, 2}

¹ First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6-8

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Vitaliy A. Dobrenko — PhD, Associate Professor of Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty. E-mail: dobrenko_va@mail.ru

Received: 05.03.2021

Revised: 30.04.2021

Accepted: 21.06.2021

SUMMARY. Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with diverticular disease of the colon with a focus on rational therapy and the peculiarities of the use of various groups of drugs for the conservative treatment of this disease. They are recommended for use by doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg and intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed on the basis of “Diagnostics and treatment of diverticular disease of the colon: guidelines of the Russian gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology”. These practical recommendations were approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: diverticular disease; diagnosis; treatment; practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дивертикул (от лат. *diverticulum* — дорога в сторону) — врожденное или приобретенное слепо заканчивающееся выпячивание стенки полого органа. Наличие множественных дивертикулов стенки полого органа обозначают термином «дивертикулез». Дивертикулярная болезнь — это заболевание, характеризующееся наличием воспалительного процесса в одном или нескольких дивертикулах и его возможных осложнений — перфорации, кровотечения, свищеобразования и др.

КОД ПО МКБ-10

K57.2 Дивертикулярная болезнь толстой кишки с прободением и абсцессом

K57.3 Дивертикулярная болезнь толстой кишки без прободения и абсцесса

K57.4 Дивертикулярная болезнь и тонкой, и толстой кишки с прободением и абсцессом

K57.5 Дивертикулярная болезнь и тонкой, и толстой кишки без прободения или абсцесса

K57.8 Дивертикулярная болезнь кишечника, неуточненной части, с прободением и абсцессом

K57.9 Дивертикулярная болезнь кишечника, неуточненной части, без прободения и абсцесса

ЭТИОЛОГИЯ

В этиопатогенезе формирования дивертикулов ключевую роль играет дефицит растительной клетчатки в рационе. Предрасполагающим фактором является изменение механических свойств соединительной ткани вследствие наследственных причин либо возрастных изменений [1, 2, 3].

ПАТОГЕНЕЗ

Дивертикулы подразделяются на врожденные и приобретенные. В истинных (врожденных) дивертикулах прослеживаются все слои полого органа, в ложных (приобретенных) отсутствует мышечный слой. Ниже представлен процесс формирования приобретенных дивертикулов.

Дефицит растительной клетчатки приводит к уменьшению объема и повышению плотности кишечного содержимого, что ведет к гипертрофии циркулярного слоя глад-

кой мускулатуры стенки кишки и инициирует нарушение двигательной активности кишки в виде большого количества хаотичных сегментирующих сокращений. Как следствие могут формироваться короткие замкнутые сегменты кишки («пузыри») с высоким внутрипросветным давлением, в которых и происходит пролапс слизистой оболочки через «слабые» участки кишечной стенки — места прохождения пенетрирующих сосудов. Если выпячивание вышло за пределы мышечной оболочки, то формируется полный экстрамуральный дивертикул, если не вышло — неполный (интрамуральный) (рис. 1).

Задержка эвакуации содержимого дивертикула через его узкую шейку ведет к образованию в его полости плотного комка, называемого фекалитом. Воспалительный процесс может быть вызван непосредственной травмой слизистой оболочки частицами пищи и кала, ишемией, вследствие перерастяжения дивертикула фекалитом или сдавливания питающих его сосудов, увеличением секреции его слизистой оболочки и чрезмерным ростом флоры в полости дивертикула.

В зависимости от реактивных свойств организма и вирулентности инфекционного агента воспаление может варьировать от незначительного отека окружающей кишку жировой клетчатки до перфорации дивертикула с развитием перитонита или свища.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России используется следующая классификация состояний, связанных с дивертикулами ободочной кишки:

- А. Дивертикулез ободочной кишки.
- Б. Клинически выраженный дивертикулез.
- В. Дивертикулярная болезнь.

Острые осложнения:

- острый дивертикулит;
- острый паракишечный инфильтрат;
- перфоративный дивертикулит (абсцесс, перитонит);
- толстокишечное кровотечение.

Хронические осложнения:

- хронический дивертикулит;
- стеноз;
- хронический паракишечный инфильтрат;
- свищи ободочной кишки;
- рецидивирующее толстокишечное кровотечение.

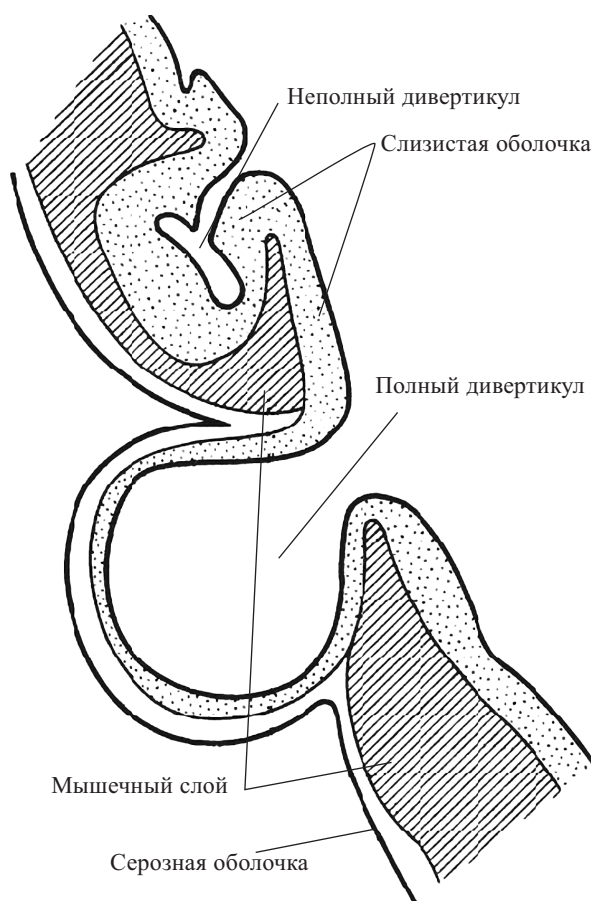


Рис. 1. Приобретенные дивертикулы

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Дивертикулез ободочной кишки характеризуется наличием дивертикулов соответствующего отдела кишечника при полном отсутствии каких-либо клинических проявлений.

При клинически выраженном дивертикулезе симптомы будут подобны таковым при синдроме раздраженного кишечника. Ключевым является отсутствие признаков воспалительного синдрома.

Клиническая картина при дивертикулярной болезни будет соответствовать проявлениям соответствующих развившихся осложнений.

Дивертикулит — это состояние, при котором воспалительный процесс захватывает непосредственно сам дивертикул, прилежащую клетчатку и стенку кишки, не превышая по протяженности 7 см. Клинически проявляется болями в левой подвздошной области различных характеристик, интенсивность которых зависит от выраженности воспалительного процесса. Воспалительный синдром присутствует в большинстве случаев в виде умерен-

ной лихорадки и лейкоцитоза. Синдром кишечной диспепсии наблюдается реже. Общее состояние пациентов при остром дивертикулите, как правило, удовлетворительное.

При **остром паракишечном инфильтрате** (периколической флегмоне) воспалительный процесс распространяется на соседние ткани и близлежащие органы, формируя пальпируемое опухолевидное образование размерами более 7 см. Болевой синдром при этом состоянии более выражен и часто требует назначения анальгетиков. При пальпации живота помимо опухолевидного образования могут определяться слабо выраженные симптомы раздражения брюшины. Характерны выраженная интоксикация и температура тела выше 38 °С. Возможны явления кишечной диспепсии, обусловленные в том числе затруднением прохождения химуса по пораженному участку кишки. Общее состояние пациентов при остром паракишечном инфильтрате удовлетворительное или (реже) средней тяжести.

Перфоративный дивертикулит характеризуется разрушением стенки дивертикула

воспалительным процессом с формированием гнойной полости (абсцесса) или развитием перитонита.

На этапе острого периколитического абсцесса больные предъявляют жалобы на четко локализованные, постоянные боли в проекции на переднюю брюшную стенку места расположения сформировавшейся гнойной полости. Явления интоксикации выражены умеренно.

Перфорация дивертикула в брюшную полость, равно как и вскрытие в нее периколитического абсцесса, будет проявляться картиной калового перитонита: болевой синдром в виде внезапно появившихся или усилившихся интенсивных болей в левой подвздошной области, быстро принимающих разлитой характер, нарастание интоксикации, лихорадки, четкие симптомы раздражения брюшины.

У мужчин чаще развиваются сигмовезикальные **свищи**, у женщин — сигмовагинальные. Проявляются в виде появления кишечного содержимого в моче либо вагинальных выделениях. При формировании внутренних свищей возможно образование сложной системы свишевых ходов, открывающихся на кожу передней брюшной стенки.

Кровотечение (в четверти случаев — первое и единственное проявление заболевания) связано с изъязвлением шейки или стенки дивертикула и проходящего сосуда в результате хронического воспаления или образования пролежня на месте калового камня. Проявляется появлением дегтеобразного стула, падением уровня артериального давления, гемодинамическими нарушениями.

Стеноз ободочной кишки при дивертикулярной болезни имеет скудную клиническую симптоматику и проявляется нарушениями кишечной проходимости в виде эпизодов вздутия и тяжести в левой подвздошной области и гипогастрии, задержки стула до 3 суток, метеоризма. Могут отмечаться невыраженные локализованные боли в левых отделах живота. При пальпации определяется плотный умеренно болезненный сегмент сигмовидной кишки, часто фиксированный, а выше выявляется умеренное супрастенотическое расширение кишки, над которым при перкуссии может отмечаться тимпанический звук. Симптомы обычно разрешаются после диетических ограничений и приема слабительных в течение суток.

Хроническое течение дивертикулярной болезни может происходить в виде следующих вариантов.

Непрерывное течение — сохранение признаков воспаления (по данным объективных и дополнительных методов обследования) в течение не менее 6 недель с начала лечения острого осложнения либо возврат клинической симптоматики в течение 6 недель после проведенного лечения. Наблюдается при свищах и стенозе, возможно при дивертикулите и паракишечном инфильтрате.

При **рецидивирующем течении** после ликвидации клинических проявлений осложнения через какое-то время оно развивается повторно. В интервалах между обострениями признаки осложнений не определяются. Наблюдается при дивертикулите, паракишечном инфильтрате, кровотечениях.

Латентное течение — наличие признаков хронических осложнений без клинической манифестации. Например, выявление при эндоскопическом исследовании дивертикула с гнойным отделяемым без клинических проявлений и без воспалительных изменений перидивертикулярной клетчатки. Латентное течение характерно также для стеноза ободочной кишки.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика состояний, связанных с наличием дивертикулов, основывается на оценке жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра, результатов лабораторного и инструментального обследований.

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клинический анализ крови для выявления анемии, повышенной СОЭ, лейкоцитоза.
2. Биохимический анализ с определением концентрации общего белка, альбумина, уровня холестерина, глюкозы, билирубина, железа, активности трансаминаз, амилазы и липазы.
3. Общий анализ мочи при образовании кишечно-мочепузырного свища позволит выявить компоненты кишечного содержимого.
4. Копрограмма — большое количество лейкоцитов подтвердит наличие воспаления.
5. Кал на скрытую кровь.
6. Фиброколоноскопия — основной метод выявления дивертикулеза. Противопоказана в острую фазу из-за риска перфорации. Эндоскопические признаки дивертикулеза — наличие устьев дивертикулов в стенке кишки.
7. Обзорная рентгенография брюшной полости стоя и лежа проводится при подозре-

нии на перфорацию дивертикула и кишечную непроходимость.

8. УЗИ позволяет выявить признаки дивертикулита — локальное утолщение стенки кишки, распространение воспаления на прилегающие ткани, формирование инфильтрата. Преимуществом метода является возможность выполнения в острую фазу.

9. Ирригоскопия поможет уточнить протяженность дивертикулярного поражения кишки. Противопоказана при осложнениях в острый период.

10. КТ-энтероколонография — метод выбора при обострении заболевания, когда инвазивные методы исследования противопоказаны.

11. Дополнительно для диагностики осложнений и сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы проводится исследование кала на кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез и др.), определение токсинов *Clostridium difficile*, фекального кальпротектина, женщинам — тест на беременность, цистоскопия для выявления пузырно-кишечных свищей.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дивертикулез дифференцируют от синдрома раздраженного кишечника, дивертикулярную болезнь — от острых кишечных инфекций (дизентерия, сальмонеллез и др.), воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и др.), псевдомембранозного колита, рака сигмовидной кишки.

ЛЕЧЕНИЕ

Бессимптомная форма дивертикулярной болезни лечения не требует.

Терапия неосложненной формы дивертикулярной болезни с клиническими проявлениями должна включать диету (обогащение рациона пшеничными отрубями 20–30 г в сутки и др.). При склонности к запорам рекомендуется диета с дополнительным введением в рацион растительных волокон с обязательным увеличением количества выпиваемой жидкости до 1,5 литров в сутки, прием биологически активной добавки Фибраксин, которая способствует нормализации кишечной моторики и обладает пребиотическими свойствами — способствует росту полезной микрофлоры кишечника, а также является

источником ценных веществ: ацетата, бутирата и пропионата, которые отвечают за ряд обменных процессов. Как при запорах, так и при диарее добавляют пробиотики в течение не менее 1 месяца.

Лечение **клинически выраженного дивертикулеза** включает высокошлаковую диету (обогащение рациона пшеничными отрубями 20–30 г в сутки и др.) и назначение спазмолитиков. При выраженном болевом синдроме эффективно назначение месалазина 400 мг 2 раза в сутки в течение 10–14 дней. В схемах терапии используют рифаксимин 400 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. При необходимости назначают слабительные средства и пробиотики.

При **остром дивертикулите и остром паракишечном инфильтрате** терапия направлена на купирование воспалительного процесса и создание условий для эффективного дренирования дивертикула. Мероприятия должны включать: бесшлаковую диету (молочные продукты, яйца, отварное мясо, рыбу), прием вазелинового масла по 1–2 столовые ложки 2 раза в сутки, селективных спазмолитиков и антибиотиков широкого спектра действия. При удовлетворительном состоянии пациента возможно лечение в амбулаторных условиях, нарастание тяжести требует госпитализации в стационар. Для перорального приема рекомендуются рифаксимин 400 мг 2 раза в сутки, сочетание амоксициллина с клавулановой кислотой 375 или 625 мг 3 раза в сутки, цiproфлоксацин 250–500 мг 2 раза в сутки, для парентерального использования — цефалоспорины III поколения (цефтазидим 0,5–2,0 г в сутки), цiproфлоксацин 400–800 мг в сутки, гентамицин 3–5 мг/кг в сутки.

В случае развития **острого абсцесса** консервативная терапия обычно эффективна при его размерах, не превышающих 3 см. При больших размерах, а также при неэффективности консервативного лечения, показаны пункция и дренирование абсцесса под УЗИ-контролем.

Развитие **перфоративного дивертикулита** требует экстренного хирургического вмешательства в условиях хирургического стационара.

Лечение **хронических воспалительных осложнений** в фазу обострения производится как при острых осложнениях. После стихания воспалительных явлений назначают высокошлаковую диету и периодический прием спазмолитиков. Неэффективность кон-

сервативного лечения (сохранение клинической картины после двух проведенных курсов комплексного лечения или часто рецидивирующее течение — 2 раза в год и более) является поводом к рассмотрению вопроса об оперативном лечении дивертикулярной болезни.

Основной метод лечения **стеноза и свищей** — хирургический.

Острые толстокишечные кровотечения при дивертикулярной болезни, как правило, останавливаются самостоятельно. Эндоскопическое исследование обязательно либо для констатации факта остановки кровотечения, либо для проведения эндоскопических методов ее достижения (клипирование сосуда, электрокоагуляция и др.).

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика как самого дивертикулобразования, так и развития осложнений заключается в употреблении с рационом достаточного количества растительной клетчатки (не менее 25 г в сутки), контроле за регулярностью и консистенцией стула, борьбой с избыточным весом.

ПРОГНОЗ

При своевременной диагностике и адекватном лечении дивертикулеза прогноз благоприятный. При развитии осложнений прогноз ухудшается. После оперативного вмешательства возможна инвалидизация.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Больные с дивертикулярной болезнью кишечника осматриваются врачом-гастроэнтерологом 1 раз в 6 месяцев, при отсутствии рецидива в течение 3 лет — 1 раз в 12 или 24 месяца. Консультация врача-колопроктолога — по медицинским показаниям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голованова Е.В. Циклическая терапия симптоматической дивертикулярной болезни рифаксимином и растворимыми пищевыми волокнами — эффективная профилактика осложнений. Медицинский совет. 2019; 3: 98–107.
2. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 1: 65–80.
3. Королев М.П., Климов А.В., Антипова М.В., Ткаченко О.Б. Диагностика и оперативное лечение дивертикулов Ценкера с применением современной эндоскопической техники. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2011; 170(3): 35–9.

REFERENCES

1. Golovanova E.V. Ciklicheskaya terapiya simptomaticheskoy divertikulyarnoy bolezni rifaksimonom i rastvorimymi pishchevymi voloknami — effektivnaya profilaktika oslozhnenij. [Cyclic therapy of symptomatic diverticular disease with rifaximin and soluble dietary fibers is an effective prevention of complications]. Medicinskij sovet. 2019; 3: 98–107. (in Russian).
2. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A. i dr. Rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii i Associacii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniyu vzroslyh bol'nyh divertikulyarnoy boleznyu obodochnoj kishki [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of adult patients with diverticular colon disease]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 1: 65–80. (in Russian).
3. Korolev M.P., Klimov A.V., Antipova M.V., Tkachenko O.B. Diagnostika i operativnoe lechenie divertikulov Cenкера s primeneniem sovremennoj endoskopicheskoy tekhniki [Diagnosis and surgical treatment of Tsenker diverticula using modern endoscopic technology]. Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2011; 170(3): 35–9. (in Russian).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.10.19

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «University therapeutic journal» (Университетский терапевтический вестник) (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в

другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес tervestnik@mail.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможно-

сти опубликования в открытой печати (бланк можно запросить tervestnik@mail.ru).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лица-

ми, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «University therapeutic journal» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
3. Резюме (Summary) (**1500–2000 знаков, или 200–250 слов**) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах

и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «University therapeutic journal» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Biscussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.
5. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в приставном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги

Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resona. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&id_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative

study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013).

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга

Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги

Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала

Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritn nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutritrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте ко-

лонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: tervestnik@mail.ru.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (С КУРСОМ ВИЧ)

Инфекционные заболевания нервной системы у детей часто встречаются и отличаются остротой развития, тяжестью течения, высокой летальностью и частотой резидуальных последствий, нередко приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации переболевших. К наиболее актуальным проблемам нейроинфекций (НИ) относятся бактериальные гнойные менингиты (БГМ), серозные менингиты, клещевые инфекции (КИ), демиелинизирующие заболевания нервной системы и ряд других заболеваний. Своеобразие рассматриваемой проблематики заключается в сочетании ряда факторов: развитие ребенка и его нервной системы и, гематоэнцефалического барьера, в частности возрастной чувствительности к возбудителю и возрастными особенностями иммунитета, особой чувствительностью ребенка разных возрастов противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим препаратам.

Оригинальность данной программы заключается в том, что рассматриваются неврологические аспекты ВИЧ-инфекции и приводятся данные собственных многолетних наблюдений, проведенных на базе Федерального центра по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям МЗ РФ.

Актуальность БГМ обусловлена не только повсеместным распространением в мире, тяжестью течения, частотой возникновения осложнений и высоким уровнем летальности, но и подавляющим количеством больных среди детей раннего возраста (более 50%). В настоящее время у детей первых 3 лет жизни преобладают менингиты менингококковой (48%), гемофильной (35,7%) и реже пневмококковой (9,2%) этиологии. Анализ летальности от БГМ показал, что в 86% — это дети 1-го года жизни, летальный исход у которых, как правило, наступил в 1 сутки госпитализации.

Другой важнейшей проблемой нейроинфекций сегодня являются клещевые инфекции (вирусный энцефалит, клещевой боррелиоз), для которых характерен полиморфизм клинических симптомов, а также латентные, бессимптомные формы болезни в начальные сроки заболевания и склонность к хронизации процесса по причине поздней диагностики и отсутствия специфической профилактики.

Нередко острые или хронические инфекционные заболевания становятся причиной развития симптоматической эпилепсии. Судорожный синдром, или острые симптоматические судороги, являются одним из наиболее грозных осложнений острой фазы различных нейроинфекций. Они могут быть следствием отека головного мозга, диффузных ишемически-гипоксических метаболических нарушений в мозговой ткани, поражения паренхимы мозговой ткани в результате прямого цитопатогенного действия инфекционных агентов или опосредованного через аутоиммунные или цереброваскулярные механизмы. В то же время симптоматические судороги могут указывать и на развитие тяжелых осложнений в ходе течения инфекций — формирование субдурального скопления, абсцесса или инфаркта мозга, внутримозговых геморрагий. Знание клинико-эпидемиологических особенностей развития и течения нейроинфекций у детей позволяет выделить основные группы «риска» для принятия своевременных адекватных терапевтических и профилактических мероприятий, обеспечить дифференцированный подход к реабилитации и диспансеризации больных. Необходимость включения дополнительной образовательной программы по нейроинфекциям у детей в программу последипломного усовершенствования врачей неврологов, инфекционистов и педиатров диктуется и другой причиной. Данный раздел медицинской науки находится на стыке нескольких специальностей: педиатрии, инфекционных болезней и неврологии, обучение которым происходит на нескольких кафедрах высших медицинских учреждений, в результате чего молодые врачи не получают единых знаний об инфекционных поражениях нервной системы. Постановка диагноза при нейроинфекциях основана на умении и логике последовательного мышления по синдромальному, топическому и нозологическому диагнозу. В этой связи в программу и включены вопросы семиотики поражений центральной и периферической нервной системы, клинико-неврологические синдромы, современные способы диагностики, терапии и реабилитации переболевших нейроинфекциями.

Авторы:

д.м.н., профессор Пальчик А. Б., д.м.н., доцент Фомина М. Ю., к.м.н. Скрипченко Е.Ю.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grmafpk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

