

ISSN 2713-1912

EISSN 2713-1920

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
Т3, №4, 2021

2021
VOLUME 3
N 4

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2021, Volume 3, N 4

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., профессор **Д.Ю. Бутко** (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)

D.Yu. Butko, 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**

Выпускается 4 раза в год

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. 25.

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 109. Подписано в печать 20.12.2021.

Дата выхода 30.12.2021.

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. Минеев** (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. Эйberman** (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)

CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*А.Н. Суворов, Ю.П. Успенский,
Н.В. Барышникова*
Роль нарушений микробиоты кишечника
в течении *Helicobacter pylori*-ассоциированного
гастрита..... 5

В.С. Гладкая, В.Л. Грицинская
Медико-социальные и этнические
характеристики течения беременности и родов
у женщин сельского населения Республики
Хакасия 15

*О.П. Дуданова, М.Э. Шубина,
А.С. Родина, И.В. Курбатова,
Л.В. Топчиева*
Медиаторы врожденного иммунитета
при декомпенсированном алкогольном
циррозе печени.....21

Ю.А. Фоминых
Нарушение микробиоты кишечника
у больных целиакией взрослых..... 28

ОБЗОРЫ

*Л.А. Шиленко, З.И. Чепурной,
М.В. Маметов, А.В. Воротилов,
А.А. Мухина, А.А. Шиленко,
Д.Д. Ваулина, С.С. Смирнов,
А.А. Карпов*
Иннервация сосудов малого круга
кровообращения в норме
и при легочной гипертензии 40

*А.Э. Орозалиева, А.Ю. Соломаха,
А.В. Полунина, В.П. Новикова*
Биологическая роль, свойства и клиническое
значение мелатонина при инфекции,
вызванной вирусом SARS-CoV-2 53

*В.С. Мякотных, А.П. Сиденкова,
В.Н. Мещанинов*
Когнитивные расстройства позднего возраста....61

*М.А. Шевяков, Ю.А. Фоминых,
З.Х. Гулунов*
Пробиотики и профилактика аллергии..... 76

*И.Ю. Буровенко, Ю.Ю. Борщев,
М.М. Галагудза*
Нейро- и кардиотропные эффекты мозгового
нейротрофического фактора..... 83

ORIGINAL PAPERS

*A.N. Suvorov, Yu.P. Uspenskiy,
N.V. Baryshnikova*
The role of gut microbiota disorders in the
pathogenesis of *Helicobacter pylori*-associated
gastritis..... 5

V.S. Gladkaya, V.L.Gritsinskaya
Medical-social and ethnic characteristics
pregnancy and labor in women rural
population of the Republic
of Khakasiya 15

*O.P. Dudanova, M.E. Shubina,
A.S. Rodina, I.V. Kurbatova,
L.V. Topchieva*
Mediators of innate immunity
in decompensated alcoholic
liver cirrhosis21

Yu.A. Fominykh
Intestinal microbiota disorders
in adults with celiac disease..... 28

REVIEWS

*L.A. Shilenko, Z.I. Chepurnoy,
M.V. Mametov, A.V. Vorotilov,
A.A. Mukhina, A.A. Shilenko,
D.D. Vaulina, S.S. Smirnov,
A.A. Karpov*
Innervation of pulmonary vessels
in healthy state and in pulmonary
hypertension..... 40

*A.E. Orozalieva, A.Yu. Solomakha,
A.V. Polunina, V.P. Novikova*
Biological role, properties and clinical
significance of melatonin in virus-induced
infection SARS-CoV-2..... 53

*V.S. Myakotnykh, A.P. Sidenkova,
V.N. Meshchaninov*
Late-life cognitive disorders61

*M.A. Shevyakov, Yu.A. Fominykh,
Z.K. Gulunov*
Probiotics and prevention of allergies..... 76

*I.Yu. Burovenko, Yu.Yu. Borshchev,
M.M. Galagoudza*
Neuro- and cardiotropic effects of brain-derived
neurotrophic factor..... 83

<i>Л.П. Хорошинина, С.О. Лопатиева, А.А. Лазарева</i>	
Особенности течения коронавирусной инфекции и некоторые аспекты лечения гериатрических пациентов с поражением легких, вызванным SARS-CoV-2.....	103

<i>А.С. Галенко, К.А. Лосева, Е.В. Рыбин</i>	
Эндотелий — ключ к решению проблемы кардиоваскулярных заболеваний: так или нет?....	115

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<i>С.В. Петров, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, А.В. Шотик, Е.П. Лыкова, В.С. Кутенко, К.Н. Наджафова</i>	
Клинический случай диагностики абдоминального туберкулеза у пациента с кишечным кровотечением.....	129

<i>Л.П. Хорошинина, Ю.А. Фоминых</i>	
Прижизненно нераспознанный вторичный туберкулез у гериатрического пациента: клинический случай.....	136

<i>С.В. Петров, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, А.В. Шотик, Е.П. Лыкова, О.А. Кизимова, К.Н. Наджафова</i>	
Клиническое наблюдение пациента с болевым абдоминальным синдромом.....	145

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

<i>Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова</i>	
Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению нарушений микробиоты при заболеваниях пищеварительной системы	155

<i>Л.К. Пальгова, З.Х. Гулунов</i>	
Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению лекарственных поражений печени.....	166

<i>Н.М. Аничков, Н.В. Барышников</i>	
Практические рекомендации по диагностике и лечению хронического гастрита	173

<i>Л.П. Хорошинина, Я.В. Соусова</i>	
Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению хронического панкреатита	184

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов.....	195
--------------------------	-----

<i>L.P. Khoroshinina, S.O. Lopatieva, A.A. Lazareva</i>	
Peculiarities of the course of coronavirus infection and some aspects of treatment of geriatric patients with SARS-CoV-2-induced lung damage	103

<i>A.S. Galenko, K.A. Loseva, E.V. Rybin</i>	
Is endothelium the key to solving a cardiovascular diseases problem, yes or no?.....	115

CLINICAL CASE

<i>S.V. Petrov, Yu.P. Uspensky, Yu.A. Fominykh, A.V. Shotik, E.P. Lykova, V.S. Kutenko, K.N. Nadjafova</i>	
A clinical case of diagnosis of abdominal tuberculosis in a patient with intestinal bleeding.....	129

<i>L.P. Khoroshinina, Yu.A. Fominykh</i>	
Undiagnosed secondary tuberculosis in a geriatric patient: a clinical case	136

<i>S.V. Petrov, Yu.P. Uspensky, Y.A. Fominykh, A.V. Shotik, E.P. Lykova, O.A. Kizimova, K.N. Nadjafova</i>	
Clinical observation of a patient with pain abdominal syndrome.....	145

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

<i>Yu.A. Fominykh, K.N. Nadzhafova</i>	
Practical recommendations for therapists to diagnos and treat microbiota disorders in diseases of the digestive system	155

<i>L.K. Palgova, Z.Kh. Gulunov</i>	
Practical recommendations for therapists to diagnose and to treat drug-induced liver injury.....	166

<i>N.M. Anichkov, N.V. Baryshnikova</i>	
Practical recommendations to diagnose and treat chronic gastritis	173

<i>L.P. Khoroshinina, I.V. Sousova</i>	
Practical recommendations for therapeators for diagnostics and treatment of chronic pancreatitis	184

INFORMATION

Rules for authors.....	195
------------------------	-----

УДК 616.33/.342-002-036.12-071-072.1-006-084+579.864

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ТЕЧЕНИИ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОГО ГАСТРИТА

© Александр Николаевич Суворов¹, Юрий Павлович Успенский^{2, 3},
Наталья Владимировна Барышникова^{1, 3}

¹ Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12А

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

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6—8

Контактная информация: Наталья Владимировна Барышникова — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, научный сотрудник. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Поступила: 29.09.2021

Одобрена: 21.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. Цель работы: изучить сопряженность качественных и количественных изменений микробиоценоза кишечника с клиническими, эндоскопическими, морфологическими и психосоматическими проявлениями хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* (НР). **Материалы и методы:** под наблюдением находилось 103 пациента с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с НР. Всем больным было проведено комплексное обследование, которое включало: оценку жалоб, эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с оценкой гиперемии, отека, эрозивных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке, верификацию инфекции НР (быстрый уреазный тест и гистологическое исследование), гистологическое исследование слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка с выявлением нейтрофильной, лимфоплазмозитарной инфильтрации, кровоизлияний, отека, признаков атрофии, метаплазии, дисплазии), бактериологическое исследование кала для оценки состояния кишечной микробиоты, психологическое тестирование для оценки уровня тревоги и депрессии. Для выявления возможных взаимосвязей между проявлениями хронического гастродуоденита и нарушениями микрофлоры толстой кишки проводился корреляционный анализ. **Результаты:** снижение содержания представителей нормофлоры (бифидобактерии, лактобациллы и т.п.) и повышение уровня условно-патогенных микроорганизмов, стафилококков и дрожжеподобных грибов рода *Candida* в толстой кишке сопряжено с выраженностью клинических проявлений болевого абдоминального и диспепсического синдромов, сочетается с повышением выраженности воспалительных и субатрофических изменений гастродуоденальной зоны, появлением и увеличением количества эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, с повышением степени обсемененности *Helicobacter pylori* и с усилением признаков хронического воспаления слизистой оболочки как тела, так и антрального отдела желудка, а также с усилением выраженности атрофии, метаплазии и фовеолярной гиперплазии (дисплазии), с повышением тревожности, а также склонности к депрессии. **Выводы:** выявление взаимосвязей хеликобактериоза желудка и нарушений микробиоты кишечника может способствовать расширению представлений о патогенезе хеликобактериоза, а также служить конструктивной основой для выработки рекомендаций по повышению эффективности и безопасности лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*,

в частности, посредством использования препаратов для коррекции нарушений кишечной микробиоты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Helicobacter pylori*; гастрит; гастродуоденит; микрофлора.

THE ROLE OF GUT MICROBIOTA DISORDERS IN THE PATHOGENESIS OF *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED GASTRITIS

© Alexander N. Suvorov¹, Yury P. Uspenskiy^{2, 3}, Natalia V. Baryshnikova^{1, 3}

¹ Institute for Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, st. Academician Pavlova, 12A

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

³ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Natalia V. Baryshnikova — MD, PhD, Associate Professor of Internal Diseases Department of Stomatological Faculty, Science Employer. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Received: 29.09.2021

Revised: 21.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. *The aim:* to study the correlation of qualitative and quantitative changes in gut microbiota with clinical, endoscopic, morphological and psychosomatic manifestations of chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter pylori* (HP). *Materials and methods:* 103 patients with chronic gastroduodenitis associated with HP were under observation. All patients underwent a comprehensive examination, which included: assessment of complaints, endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract with assessment of hyperemia, edema, erosive changes in the gastric and duodenal mucosa, verification of HP infection (rapid urease test and histological examination), histological examination of the body and antral stomach mucosa with detection of neutrophil, lymphoplasmocytic infiltration, hemorrhages, edema, signs of atrophy, metaplasia, dysplasia), bacteriological examination of feces to assess the state of the gut microbiota, psychological testing to assess the level of anxiety and depression. To identify possible relationships between the manifestations of chronic gastroduodenitis and disorders of the colon microflora, a correlation analysis was performed. *Results:* a decrease in the content of representatives of the normoflora (bifidobacteria, lactobacilli, etc.) and an increase in the level of opportunistic microorganisms, staphylococci and yeast-like fungi *Candida* spp. in the colon is associated with the severity of clinical manifestations of abdominal pain and dyspeptic syndromes, combined with an increase in the severity of inflammatory and subatrophic changes in the gastroduodenal zone, the appearance and increase in the number of erosions of the gastric mucosa and duodenum, with an increase in the degree of infection of *Helicobacter pylori* and with increased signs of chronic inflammation of the mucous membrane of both the body and the antrum of the stomach, as well as with increased severity of atrophy, metaplasia and foveolar hyperplasia (dysplasia), with increased anxiety, as well as a tendency to depression. *Conclusions:* The identification of the interrelationships of helicobacteriosis of the stomach and gut dysbiosis can contribute to the expansion of ideas about the pathogenesis of helicobacteriosis, as well as serve as a constructive basis for developing recommendations to improve the effectiveness and safety of treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori* infection, in particular, through the use of drugs to correct disorders of the gut microbiota.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*; gastritis; gastroduodenitis; microflora.

Микрофлора желудочно-кишечного тракта, в особенности микробиота толстой кишки, играет важную роль в функционировании организма человека. Экспериментальные и клинические данные позволяют предположить, что многие заболевания внутренних органов

развиваются как следствие нарушения равновесия между доминирующим макроорганизмом и эндозкосистемой его желудочно-кишечного тракта [9, 11–15]. Особое значение в процессе взаимодействия нормальной микрофлоры и макроорганизма имеют низкосто-

лекулярные метаболиты, которые образуются кишечной микрофлорой и способны оказывать существенное влияние на организм человека через модуляцию различных физиологических реакций и воздействия на состояние внутренних органов. Ряд метаболитов бактериального происхождения в физиологических и патологических условиях могут выступать в роли нейротрансмиттеров. В настоящее время установлено, что ряд метаболитов, вырабатываемых кишечной микрофлорой (ГАМК, серотонин и др.), могут оказывать влияние даже на психологический статус человека [5, 6, 8]. Больные хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, испытывают как негативное влияние инфекции, так и неблагоприятные последствия сопутствующего нарушения микробиоты кишечника [1–3, 7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить сопряженность качественных и количественных изменений микробиоценоза кишечника с клиническими, эндоскопическими, морфологическими и психосоматическими проявлениями хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* (НР).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 103 пациента с хроническим гастродуоденитом (ХГД), ассоциированным с НР. Средний возраст больных составил $45,9 \pm 1,6$ года, соотношение мужчин и женщин 1:2,43 (30:73 человек соответственно), преобладали женщины старшей возрастной группы (возраст более 50 лет). Для придания выборке максимальной клинической однородности в состав групп выборки

были включены больные с ХГД, не имеющие клинически значимой сопутствующей общесоматической патологии.

Всем больным было проведено комплексное обследование, которое включало:

- 1) оценку жалоб с определением наличия или отсутствия следующих симптомов: боли и чувства тяжести в эпигастральной области, отрыжки, тошноты, привкусов во рту, снижения аппетита, метеоризма и урчания в животе, а также болезненности в эпигастральной области;
- 2) эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с оценкой гиперемии, отека, эрозивных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки;
- 3) верификацию инфекции НР (быстрый уреазный тест и гистологическое исследование);
- 4) гистологическое исследование слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка с выявлением нейтрофильной, лимфоплазмочитарной инфильтрации, кровоизлияний, отека, признаков атрофии, метаплазии, дисплазии;
- 5) бактериологическое исследование кала для оценки состояния кишечной микробиоты;
- 6) психологическое тестирование для оценки уровня тревоги и депрессии.

Эндоскопические методы исследования

Исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопических методов включало фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС). Визуально оценивалось состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, моторно-эвакуаторная функция желудка. Выявление НР проводили с помощью быстрого уреазного

Таблица 1

Эндоскопические признаки хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*

Показатели	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Гиперемия	Нет	Слабо выражена	Умеренно выражена	Резко выражена
Воспаление слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка	Нет	Слабо выражено	Умеренно выражено	Резко выражено
Воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки	Нет	Слабо выражено	Умеренно выражено	Резко выражено
Тест на <i>Helicobacter pylori</i> (оценка уреазной активности)	–	+	+	+

теста. Результаты эндоскопического исследования оценивались полуколичественно в баллах от 0 до 3 (табл. 1).

Качественно определялось наличие или отсутствие следующих эндоскопических изменений: поверхностного воспаления слизистой оболочки пищевода и недостаточности кардиального сфинктера, атрофии и субатрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК), хронического воспаления постбульбарных отделов. Оценивалось также количество (единичные или множественные), максимальный и минимальный размер эрозий, обнаруженных в желудке и ДПК.

Методы гистологического исследования биоптатов

При проведении ФЭГДС выполнялась прицельная биопсия СОЖ со взятием биоптатов из тела желудка (1 биоптат) и антрального отдела желудка (2 биоптата). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином для оценки выраженности острых и хронических воспалительных изменений, атрофии и метаплазии в слизистой оболочке желудка; альциановым синим при pH 1,0 для оценки степени выраженности дисплазии в слизистой оболочке желудка; проводили окраску по

Романовскому–Гимзе для выявления наличия и степени обсемененности НР.

Результаты морфологического и морфометрического исследования оценивались полуколичественно по визуально-аналоговой шкале по балльной системе: характер кровоизлияний (очаговые — в поверхностных отделах собственной пластинки; распространенные — с проникновением в межкрипальное пространство, обширные), степень выраженности микроэрозий (очаговые, субтотальные, тотальные). Остальные показатели оценивались в зависимости от степени выраженности признака: 1 — слабая степень; 2 — умеренная степень; 3 — выраженная степень. Степень обсеменения НР оценивалась по количеству микробных тел: <20 — слабая; 20–50 — средняя; >50 — высокая. Бланк для оценки результатов морфологического исследования биопсийного материала представлен в таблице 2.

Исследование микрофлоры кишечника выполнялось с применением анаэробной техники и специальных питательных сред. Подсчет количества каждого вида микроорганизмов в 1 г материала проводили по формуле:

$$M = N \cdot 10^{n+1},$$

где M — число микроорганизмов в 1 г; N — количество выросших колоний в чашке; n — степень разведения материала.

Таблица 2

Схема оценки результатов морфологического исследования

Показатели			Антральный отдел			Тело		
ХРОНИЗАЦИЯ	Лимфогистиоцитарная инфильтрация		Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Фиброз	Диффузный	Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
		Очаговый	Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Атрофия		Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Фовеолярная гиперплазия (дисплазия)		Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Кишечная метаплазия	Полная	Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
		Неполная	Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Гиперсекреция		Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
ОБОСТРЕНИЕ	Отек		Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Кровоизлияния		Очаго- вые	Распро- страненные	Обширные	Очаго- вые	Распро- страненные	Обширные
	Лейкоцитарная инфильтрация		Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Микроэрозии		Очаго- вые	Субтоталь- ные	Тотальные	Очаго- вые	Субтоталь- ны	Тотальные
Степень обсемененности <i>Helicobacter pylori</i> : окраска по Романовскому–Гимзе			Слабая	Умеренная	Выраженная	Слабая	Умеренная	Выраженная

Таблица 3

Нормативные показатели микрофлоры кишечника

№	Группы микроорганизмов	Показатель нормы (кл/г)
1	Бифидобактерии	10^8 – 10^{10}
2	Лактобациллы	10^6 – 10^7
3	Бактероиды	10^8 – 10^{10}
4	<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	10^7 – 10^8
5	<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	10^6 – 10^7 (не более 10%)
6	Энтерококки	10^5 – 10^6
7	Гемолитические микроорганизмы	Отсутствие
8	Условно-патогенные бактерии	$<10^4$
9	Золотистый стафилококк	$<10^2$
10	Стафилококк (сапрофитический, эпидермальный)	$<10^4$
11	Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	$<10^4$
12	Клостридии	$<10^5$

Нормативные показатели микрофлоры кишечника, используемые в работе, представлены в таблице 3.

Оценка тревоги и депрессии проводилась с помощью опросников «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» и «Депрессия» Цунга.

ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ

Шкала разработана A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 году [16]. Она относится к субъективным шкалам и предназначена для скринингового выявления тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с соматической патологией. Шкала состоит из 14 вопросов, характеризующих подшкалы тревоги (вопросы 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) и депрессии (вопросы 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Каждому вопросу соответствуют четыре варианта ответа, отражающих выраженность признака в баллах от 0 до 3.

При интерпретации данных учитывается сумма показателей по каждой подшкале с выделением трех групп значений:

- 0–7 — норма;
- 8–10 — субклинически выраженная тревога/депрессия;
- 11 и выше — клинически выраженная тревога/депрессия.

ОПРОСНИК «ДЕПРЕССИЯ» ЦУНГА

Данный тест разработан с целью дифференциальной диагностики депрессивных состояний и состояний, близких к депрессии, и адаптирован в НИИ им. В.М. Бехтерева. Опросник состоит из 20 вопросов-утверждений, для каждого из которых определено 4 возможных варианта ответа в соответствии

с выраженностью различных аффективных проявлений депрессии [10].

Уровень депрессии оценивался в интервале от 20 до 80 баллов. Отсутствие депрессивных расстройств соответствует уровню депрессии от 20 до 49 баллов. Интервал от 50 до 59 баллов характеризует наличие легкой депрессии ситуационного или невротического генеза, от 60 до 69 баллов — субдепрессивного состояния. Истинное депрессивное состояние диагностируется при 70 баллах и более.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Все клинические, психологические, лабораторно-инструментальные показатели, зарегистрированные у больных ХГД, были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа. В соответствии с поставленной целью был использован корреляционный анализ [4]. Обработка данных осуществлялась с применением стандартной программы STATISTICA для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Клинико-микробиологические параллели**

При анализе корреляционных взаимосвязей между содержанием различных микроорганизмов в толстой кишке и особенностями клинической картины ХГД, ассоциированного с НР, выявлен ряд закономерностей.

Снижение уровня бифидобактерий наблюдалось при наличии жалоб на боли после психоэмоциональной нагрузки ($r = -0,23$; $p < 0,05$),

на отрыжку воздухом ($r=-0,21$; $p<0,05$). Кроме того, содержание бифидобактерий находилось в обратной корреляционной взаимосвязи с выраженностью привкусов во рту ($r=-0,23$; $p<0,05$), с изменением стула в сторону послабления ($r=-0,21$; $p<0,05$).

Уровень лактобацилл снижался при увеличении выраженности неприятного привкуса во рту ($r=-0,23$; $p<0,05$). Обращало на себя внимание наличие прямой корреляционной связи между содержанием лактобацилл и наличием болей после употребления жирной пищи ($r=0,21$; $p<0,05$), что можно объяснить присутствием в данном виде пищи веществ, которые могут служить питательной средой для данной группы микроорганизмов.

Уровень бактериоидов находился в обратной корреляционной связи с выраженностью привкуса во рту ($r=-0,22$; $p<0,05$) и частотой метеоризма ($r=-0,22$; $p<0,05$).

Уровень энтерококков находился в обратной корреляционной связи с коэффициентом обострения заболевания ($r=-0,22$; $p<0,05$).

Уровень *E. coli* с нормальными ферментативными свойствами находился в обратной корреляционной зависимости с коэффициентом обострения заболевания ($r=-0,21$; $p<0,05$) и в прямой корреляционной связи с эффективностью самостоятельного купирования болей в животе ($r=0,22$; $p<0,05$). Было выявлено также, что выраженность такого неприятного симптома, как привкус во рту, связана с повышением содержания именно этих микроорганизмов ($r=0,21$; $p<0,05$).

Более высокий уровень *E. coli* со сниженными ферментативными свойствами отмечался при наличии болей в эпигастрии ($r=0,22$; $p<0,05$), болей после употребления острой и соленой пищи ($r=0,22$; $p<0,05$).

Уровень гемолитических микроорганизмов находился в прямой корреляционной связи с коэффициентом обострения заболевания ($r=0,26$; $p<0,05$) и в обратной корреляционной связи с уровнем аппетита ($r=-0,38$; $p<0,01$).

Уровень условно-патогенных микроорганизмов рода *Proteus* spp. находился в прямой корреляционной связи с изменением характера стула по Бристольской шкале в сторону послабления ($r=0,25$; $p<0,05$), склонностью стула к поносам ($r=0,30$; $p<0,01$) и в обратной корреляционной зависимости с склонностью стула к запорам ($r=-0,21$; $p<0,05$).

Уровень патогенных энтеробактерий находился в прямой корреляционной связи с наличием болей в животе ($r=0,88$; $p<0,01$), с наличием болей, не связанных с приемом пищи

($r=0,88$; $p<0,01$), с наличием запоров ($r=0,67$; $p<0,05$).

Уровень *Staphylococcus* spp. находился в прямой корреляционной связи с частотой отрыжки ($r=0,23$; $p<0,05$), с наличием ($r=0,23$; $p<0,05$) и частотой ($r=0,25$; $p<0,05$) метеоризма. Уровень *Staphylococcus aureus* находился в прямой корреляционной связи с частотой стула ($r=0,26$; $p<0,05$) и в обратной зависимости с уровнем аппетита ($r=-0,28$; $p<0,01$).

Уровень грибов рода *Candida* находился в прямой корреляционной связи с частотой отрыжки ($r=0,20$; $p<0,05$), с выраженностью метеоризма ($r=0,20$; $p<0,05$), с частотой стула ($r=0,31$; $p<0,01$), с изменением характера стула по Бристольской шкале в сторону послабления ($r=0,25$; $p<0,05$).

В целом степень выраженности нарушений микробиоты в толстой кишке находилась в прямой корреляционной связи с наличием голодных болей ($r=0,23$; $p<0,05$) и болей после психоэмоциональной нагрузки ($r=0,21$; $p<0,05$), с наличием ($r=0,29$; $p<0,01$) и частотой ($r=0,30$; $p<0,01$) отрыжки воздухом, с выраженностью привкусов во рту ($r=0,23$; $p<0,05$), с частотой стула ($r=0,30$; $p<0,01$) и склонностью к поносам ($r=0,37$; $p<0,01$), с изменением характера стула по Бристольской шкале в сторону послабления ($r=0,20$; $p<0,05$).

Из представленных выше данных видно, что повышение выраженности клинических проявлений болевого абдоминального и диспепсического синдромов связано как со снижением содержания представителей нормофлоры, так и с повышением уровня условно-патогенных микроорганизмов, стафилококков и дрожжеподобных грибов в толстой кишке. Кроме того, у пациентов данной группы наблюдаются метеоризм и нарушения частоты и характера стула, которые усугубляются при наличии нарушений микробиоты кишечника и утяжеляют течение основного заболевания.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИ-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

При оценке взаимосвязей между содержанием различных микроорганизмов в толстой кишке и эндоскопическими проявлениями ХГД, ассоциированного с НР, выявлено, что повышение уровня лактобацилл ($r=-0,22$; $p<0,05$) и бактериоидов ($r=-0,22$; $p<0,05$) в толстой кишке сочеталось с уменьшением частоты встречаемости субатрофии СОТЖ.

Содержание *E. coli* с нормальной ферментативной активностью находилось в обратной корреляционной связи с наличием простых

эрозий слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки (СОЛДПК) ($r=-0,20$; $p<0,05$).

Уровень *E. coli* со сниженной ферментативной активностью находился в обратной корреляционной зависимости с наличием очагового воспаления СОЛДПК ($r=-0,23$; $p<0,05$), т.е. сочетался с увеличением зоны распространенности воспалительного процесса.

Повышение уровня гемолитических микроорганизмов было взаимосвязано с увеличением интенсивности гиперемии ($r=0,26$; $p<0,01$) и появлением простых эрозий ($r=0,31$; $p<0,01$) в слизистой оболочке антрального отдела желудка (СОАОЖ).

Повышение содержания клостридий было взаимосвязано с увеличением выраженности хронического дуоденита ($r=0,20$; $p<0,05$).

Увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов рода *Proteus* spp. ($r=0,32$; $p<0,01$) и *Klebsiella* spp. ($r=0,23$; $p<0,05$) сочеталось с повышением частоты встречаемости субатрофии СОЛДПК.

Содержание условно-патогенных микроорганизмов рода *Citrobacter* spp. находилось в прямой корреляционной зависимости с появлением простых эрозий в антральном отделе желудка ($r=0,20$; $p<0,05$), с выраженностью хронического гастрита ($r=0,21$; $p<0,05$), с наличием субатрофии СОЛДПК ($r=0,38$; $p<0,001$) и наличием налетов фибрина на эрозиях СОЛДПК ($r=0,65$; $p<0,01$).

Уровень стафилококков в толстой кишке находился в прямой корреляционной зависимости с выраженностью гиперемии слизистой оболочки тела желудка (СОТЖ) ($r=0,32$; $p<0,01$). Увеличение содержания *Staphylococcus aureus* в толстой кишке сочеталось с увеличением количества ($r=0,44$; $p<0,01$) простых эрозий СОАОЖ, с повышением выраженности хронического дуоденита ($r=0,27$; $p<0,01$).

Содержание грибов рода *Candida* находилось в прямой корреляционной зависимости с наличием субатрофии СОЛДПК ($r=0,30$; $p<0,05$).

В целом увеличение степени тяжести нарушений микробиоты кишечника сочеталось с повышением гиперемии СОТЖ ($r=0,21$; $p<0,05$).

На основании выявленных взаимосвязей можно сделать вывод, что наличие в повышенном количестве условно-патогенных микроорганизмов и стафилококков сочетается с повышением выраженности воспалительных и субатрофических изменений гастродуоденальной зоны, появлением и увеличением

количества эрозий, причем эти изменения затрагивают не только антральный отдел желудка — место преимущественной локализации НР, но и СОТЖ и СОЛДПК, т.е. всю гастродуоденальную зону. В связи с этим важно изучение взаимоотношений между содержанием микроорганизмов в толстой кишке и НР для возможного выявления новых аспектов патогенеза ХГД, ассоциированного с НР.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИ-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Уровень бифидобактерий находился в обратной корреляционной зависимости с выраженностью атрофии ($r=-0,26$; $p<0,05$) и степенью обсемененности НР в теле желудка ($r=-0,29$; $p<0,05$).

Уровень бактероидов находился в прямой корреляционной зависимости с выраженностью неполной кишечной метаплазии ($r=0,32$; $p<0,05$) и диффузного фиброза ($r=0,35$; $p<0,05$) в СОТЖ.

Содержание *E. coli* со сниженной ферментативной активностью находилось в прямой корреляционной зависимости с выраженностью неполной кишечной метаплазии ($r=0,30$; $p<0,05$), лимфогистиоцитарной инфильтрации ($r=0,23$; $p<0,05$) и диффузного фиброза ($r=0,28$; $p<0,05$) СОТЖ, а также гиперсекреции СОАОЖ ($r=0,25$; $p<0,05$).

Уровень гемолитических микроорганизмов находился в прямой корреляционной связи с выраженностью лейкоцитарной инфильтрации СОТЖ ($r=0,36$; $p<0,01$).

Уровень условно-патогенных микроорганизмов рода *Proteus* spp. находился в прямой корреляционной связи с выраженностью неполной кишечной метаплазии ($r=0,41$; $p<0,001$) и гиперсекреции ($r=0,36$; $p<0,01$) СОТЖ.

Уровень условно-патогенных микроорганизмов рода *Enterobacter* spp. находился в обратной корреляционной связи с выраженностью гиперсекреции СОАОЖ ($r=-0,22$; $p<0,05$).

Уровень патогенных энтеробактерий находился в обратной корреляционной связи с выраженностью неполной кишечной метаплазии ($r=-0,71$; $p<0,05$) и атрофии ($r=-0,64$; $p<0,05$) в СОТЖ, а также с выраженностью атрофии ($r=-0,63$; $p<0,05$) СОАОЖ, что косвенно может свидетельствовать о конкурентном существовании данных микробов с НР, т.е. повышение содержания патогенных энтеробактерий, вероятно, в какой-то мере может сглаживать, нивелировать негативные эффекты НР на микроскопическом уровне.

Уровень *Staphylococcus aureus* находился в прямой корреляционной связи с выраженностью гиперсекреции ($r=0,32$; $p<0,05$) СОТЖ.

Содержание грибов рода *Candida* находилось в прямой корреляционной связи с выраженностью степени обсемененности НР ($r=0,28$; $p<0,05$) СОТЖ и с выраженностью степени обсемененности НР ($r=0,30$; $p<0,01$) и атрофии ($r=0,27$; $p<0,05$) СОАОЖ.

Выраженность нарушений микробиоты находилась в прямой корреляционной связи с выраженностью степени обсемененности НР ($r=0,31$; $p<0,05$), атрофии ($r=0,33$; $p<0,05$) и гиперсекреции ($r=0,27$; $p<0,05$) СОТЖ и с выраженностью степени обсемененности НР ($r=0,23$; $p<0,05$), атрофии ($r=0,29$; $p<0,01$) и фовеолярной гиперплазии ($r=0,36$; $p<0,001$) СОАОЖ.

Из вышеперечисленных данных следует, что снижение бифидобактерий и повышение содержания условно-патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida* в толстой кишке сочетается с повышением степени обсемененности *Helicobacter pylori* и с усилением признаков хронического воспаления слизистой оболочки как тела, так и антрального отдела желудка, а также с усилением выраженности атрофии, метаплазии и фовеолярной гиперплазии (дисплазии) в СОТЖ и СОАОЖ.

ПСИХОМИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С *HELICOBACTER PYLORI*

При проведении корреляционного анализа возможных взаимосвязей между содержанием различных микроорганизмов в толстой кишке

и особенностями психологического статуса в группе больных ХГД, ассоциированным с НР, были выявлено, что содержание *E. coli* с нормальной ферментативной активностью находилось в обратной корреляционной связи с уровнем депрессии по шкале Цунга ($r=-0,33$; $p<0,05$).

Уровень гемолитических микроорганизмов сочетался с повышением уровня тревоги ($r=0,38$; $p<0,05$) по госпитальной шкале тревоги и депрессии, а также с повышением депрессивных проявлений ($r=0,32$; $p=0,059$) по госпитальной шкале тревоги и депрессии и с повышением уровня депрессии по шкале Цунга ($r=0,32$; $p=0,06$).

Наглядно взаимосвязи отдельных представителей кишечной микрофлоры и тревожно-депрессивных расстройств представлены на рисунках 1 и 2.

Из представленных данных видно, что наличие нарушений микробиоты в толстой кишке связано с изменениями психологического статуса человека, что, в частности, характеризуется повышением тревожности, а также склонности к депрессии.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ МЕЖДУ СТЕПЕНЬЮ ОБСЕМЕНЕННОСТИ НР И ВЫРАЖЕННОСТЬЮ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ В ТОЛСТОЙ КИШКЕ

В результате исследования было установлено, что степень обсемененности НР СОТЖ у больных ХГД была меньшей при достаточном содержании бифидобактерий ($r=-0,29$; $p=0,029$). В то же время степень обсемененности НР

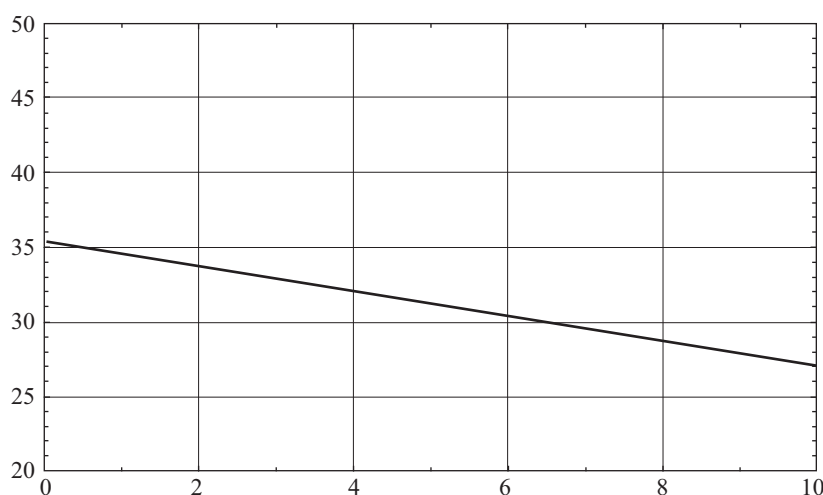


Рис. 1. Зависимость между уровнем депрессии по шкале Цунга и содержанием *E. coli* с неизменными ферментативными свойствами в толстой кишке у больных ХГД, ассоциированным с НР ($r=-0,33$; $p=0,044$). По оси абсцисс — содержание *E. coli* с неизменными ферментативными свойствами, lgKOE/г. По оси ординат — уровень депрессии, баллы

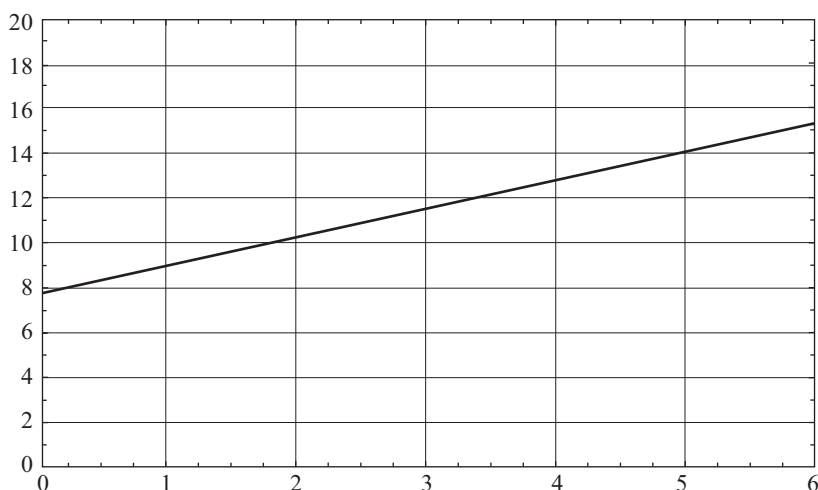


Рис. 2. Зависимость между уровнем тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии и содержанием гемолитических микроорганизмов в толстой кишке у больных ХГД, ассоциированным с НР ($r=0,38$; $p=0,024$). По оси абсцисс — содержание гемолитических микроорганизмов, IgKOE/г. По оси ординат — уровень тревоги, баллы

как СОТЖ ($r=0,28$; $p=0,032$), так и СОАОЖ ($r=0,30$; $p=0,006$) увеличивалась по мере повышения количества грибов рода *Candida* в толстой кишке. Выявленные корреляционные взаимосвязи подтверждают теорию, что нарушения микробиоценоза толстой кишки сочетаются с большей степенью обсемененности НР СОЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление взаимосвязей хеликобактериоза желудка и нарушений микробиоты кишечника может способствовать расширению представлений о патогенезе хеликобактериоза. Указанные закономерности могут служить конструктивной основой для выработки рекомендаций по повышению эффективности и безопасности лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*, и дальнейшей оптимизации тактики ведения данной категории пациентов, в частности посредством использования препаратов для коррекции нарушений кишечной микробиоты.

ЛИТЕРАТУРА

- Акопян И.Г., Барышникова Н.В., Григорян Т.М. и др. Методы диагностики хеликобактериоза. СПб.: Диалект; 2008.
- Барышникова Н.В., Гурова М.М., Иванова И.И. и др. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Под редакцией А.Н. Суворова, В.П. Новиковой, И.Ю. Мельниковой. СПб.; 2014.
- Крулевский В.А., Петровский А.Н., Аничков Н.М., Новикова В.П. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста. Архив патологии. 2010; 72(1): 33–5.
- Лучкевич В.С., Пивоваров А.Н., Анисимов Р.П. и др. Основы корреляционного анализа в комплексной оценке здоровья населения. Учебное пособие. СПб.: СПбГМА; 1998.
- Олескин А.В. Биополитика. Политический потенциал современной биологии: философские, политологические и практические аспекты. М.: Издательство Института философии РАН; 2001.
- Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
- Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Функциональная диспепсия и хронический гастрит. Педиатр. 2018; 9(1): 77–83. DOI: 10.17816/PED9177-83.
- Шаповалова Н.С. Эозинофильный гастрит в структуре эозинофильных гастроинтестинальных нарушений (эгин), биологическая терапия. Обзор. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 138–43.
- Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О. и др. Гастроинтестинальные факторы риска развития анемии у детей с целиакией. Педиатр. 2019; 10(5): 5–12. DOI: 10.17816/PED1055-12.
- Шкала самооценки депрессии Цунга. [Электронный ресурс]. URL: <https://psytests.org/clinical/zung-run.html> (дата обращения 01.08.2021).
- De Musis C., Granata L., Dallio M. et al. Inflammatory Bowel Diseases: The Role of Gut Microbiota. Curr Pharm Des. 2020; 26(25): 2951–61. DOI: 10.2174/1381612826666200420144128. PMID: 32310042.
- Gomaa E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. Antonie Van Leeuwen-

- hoek. 2020; 113(12): 2019–40. DOI: 10.1007/s10482-020-01474-7. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33136284.
13. Kim S., Jazwinski S.M. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology*. 2018; 64(6): 513–20. DOI: 10.1159/000490615. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30025401; PMCID: PMC6191326.
 14. Roy Sarkar S., Banerjee S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *J Neuroimmunol*. 2019; 328: 98–104. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.004. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30658292.
 15. Yamashita T., Emoto T., Sasaki N., Hirata K.I. Gut Microbiota and Coronary Artery Disease. *Int Heart J*. 2016; 57(6): 663–71. DOI: 10.1536/ihj.16-414. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27818484.
 16. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta. Psychiatr. Scand*. 1983; 67: 361–70.
 6. Tkachenko E.I., Uspenskii Yu.P. Pitaniye, mikrobiotse-
noz i intellekt cheloveka. [Nutrition, microbiocenosis
and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpetsLit
Publ., 2006. 590 s. (in Russian).
 7. Uspenskij Yu.P., Baryshnikova N.V. Funkcional'naya
dispepsiya i hronicheskij gastrit. [Functional dyspepsia
and chronic gastritis]. *Pediatr*. 2018; 9(1): 77–83. DOI:
10.17816/PED9177-83 (in Russian).
 8. Shapovalova N.S. Eozinofil'nyj gastrit v strukture
eozinofil'nyh gastrointestinal'nyh narushenij (egin),
biologicheskaya terapiya. [Eosinophilic gastritis in
the structure of eosinophilic gastrointestinal disorders
(aegin), biological therapy]. *Obzor. Medicina: teoriya i
praktika*. 2019; 4(1): 138–43 (in Russian).
 9. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O. i dr.
Gastrointestinal'nye faktory riska razvitiya anemii u
detej s celiakiej. [Gastrointestinal risk factors for ane-
mia in children with celiac disease]. *Pediatr*. 2019;
10(5): 5–12. DOI: 10.17816/PED1055-12 (in Rus-
sian).
 10. Shkala samootsenki depressii Tsunga. [Tsung Depres-
sion Self-Assessment Scale]. [Elektronnyy resurs].
URL: <https://psytests.org/clinical/zung-run.html> (date
01.08.2021). (in Russian).
 11. De Musis C., Granata L., Dallio M. et al. Inflammato-
ry Bowel Diseases: The Role of Gut Microbiota. *Curr
Pharm Des*. 2020; 26(25): 2951–61. DOI: 10.2174/138
1612826666200420144128. PMID: 32310042.
 12. Gomaa E.Z. Human gut microbiota/microbiome in
health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwen-
hoek*. 2020; 113(12): 2019–40. DOI: 10.1007/s10482-
020-01474-7. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33136284.
 13. Kim S., Jazwinski S.M. The Gut Microbiota and
Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology*. 2018;
64(6): 513–20. DOI: 10.1159/000490615. Epub 2018
Jul 19. PMID: 30025401; PMCID: PMC6191326.
 14. Roy Sarkar S., Banerjee S. Gut microbiota in neuro-
degenerative disorders. *J Neuroimmunol*. 2019; 328:
98–104. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.004. Epub
2019 Jan 9. PMID: 30658292.
 15. Yamashita T., Emoto T., Sasaki N., Hirata K.I. Gut
Microbiota and Coronary Artery Disease. *Int Heart J*.
2016; 57(6): 663–71. DOI: 10.1536/ihj.16-414. Epub
2016 Nov 4. PMID: 27818484.
 16. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital Anxiety and
Depression Scale. *Acta. Psychiatr. Scand*. 1983; 67:
361–70.

REFERENCES

1. Akopyan I.G., Baryshnikova N.V., Grigoryan T.M.
i dr. Metody diagnostiki helikobakterioza. [Methods
for the diagnosis of helicobacteriosis]. Sankt-Peter-
burg: Dialekt Publ., 2008 (in Russian).
2. Baryshnikova N.V., Gurova M.M., Ivanova I.I. i dr.
Mikrobiota zheludochno-kishechnogo trakta pri khro-
nicheskom gastrite. [Microbiota of the gastrointestinal
tract in chronic gastritis]. Pod redaktsiei A.N. Suvo-
rova, V.P. Novikovoi, I.Yu. Mel'nikovoi. Sankt-Peter-
burg; 2014. (in Russian).
3. Krulevskii V.A., Petrovskii A.N., Anichkov N.M., No-
vikova V.P. Khronicheskii gastrit i gerpeticheskie in-
feksii u lits raznogo vozrasta. [Chronic gastritis and
herpes infections in people of different ages]. *Arkhiv
patologii*. 2010; 72(1): 33–5. (in Russian).
4. Luchkevich V.S., Pivovarov A.N., Anisimov R.P.
i dr. Osnovy korrelyatsion-nogo analiza v komplek-
snoi otsenke zdorov'ya naseleniya. [Fundamentals of
correlation analysis in a comprehensive assessment
of the health of the population]. Uchebnoe posobie.
Sankt-Peterburg: SPbGMA Publ.; 1998. (in Russian).
5. Oleskin A.V. Biopolitika. Politicheskii potentsial
sovremennoi biologii: filosofskie, politologicheskie i
prakticheskie aspekty. [The political potential of mo-
dern biology: philosophical, political science and prac-
tical aspects]. Moscow: Izdatel'stvo Instituta filosofii
RAN; 2001. (in Russian).

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ЭТНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ХАКАСИЯ

© Валентина Сергеевна Гладкая¹, Вера Людвиговна Грицинская^{2, 3}

¹ Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова. 655017, Абакан, пр. Ленина, д. 92

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

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

³ Санкт-Петербургский медико-социальный институт. 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72, лит. А

Контактная информация: Валентина Сергеевна Гладкая — д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии. E-mail: VGladkaya@mail.ru

Поступила: 23.08.2021

Одобрена: 20.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. В статье представлены результаты ретроспективного анализа медицинской документации, отражающей течение беременности, исходов родов и состояние новорожденных детей. Всего проанализировано 1097 случаев родов у женщин, проживающих в Аскизском районе Республики Хакасия (829 родов у женщин коренного населения и 268 представительниц пришлого населения). Выявлено, что у женщин коренного населения (хакасок) выше паритет родов, что обусловлено национальной традицией многодетной семьи. Отмечается высокий уровень экстрагенитальной патологии, воспалительных заболеваний органов малого таза, искусственного прерывания предыдущей беременности в обеих этнических группах. У хакасок чаще были преждевременные роды ($p < 0,001$); у женщин пришлого населения — слабость родовой деятельности ($p = 0,041$), крупный плод ($p = 0,029$), разрывы мягких тканей родового канала ($p = 0,032$) и оперативное родоразрешение ($p = 0,014$). Полученные данные следует учитывать при разработке маршрутизации беременных с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность; роды; коренное население Сибири; Хакасия.

MEDICAL-SOCIAL AND ETHNIC CHARACTERISTICS PREGNANCY AND LABOR IN WOMEN RURAL POPULATION OF THE REPUBLIC OF KHAKASSIYA

© Valentina S. Gladkaya¹, Vera L. Gritskinskaya^{2, 3}

¹ Katanov Khakass State University. 655017, Abakan, Lenin Ave, 92

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

³ Saint-Petersburg Medical and Social Institute. 195271, Saint-Petersburg, Kondratyevsky pr., 72, lit. A

Contact information: Valentina S. Gladkaya — PhD, Professor of the Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. E-mail: VGladkaya@mail.ru

Received: 23.08.2021

Revised: 20.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. The article presents the results of a retrospective analysis of medical records reflecting the course of pregnancy, childbirth outcomes and the condition of newborn children. In total, 1097 cases of childbirth were analyzed among women living in the Askiz district of the Republic of Khakassia (829 births among women of the indigenous population and 268 representatives of the migrant population). It was revealed that women of the indigenous population (Khakassoks) have a higher parity of childbirth, which is due to the national tradition of a large family. There is a high level of extragenital pathology, inflammatory diseases of the pelvic organs, and artificial termination of a previous pregnancy in both ethnic groups. The Khakass women were more likely to have premature births ($p < 0.001$); in women of the newcomer population — weakness of labor ($p = 0.041$), large fetus ($p = 0.029$), ruptures of the soft tissues of the birth canal ($p = 0.032$) and operative delivery ($p = 0.014$). The data obtained should be taken into account when developing routing of pregnant women and reducing perinatal morbidity and mortality.

KEY WORDS: pregnancy; childbirth; indigenous population of Siberia; Khakassia.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы охраны материнства и детства занимают одну из основных позиций в отечественном здравоохранении [12, 13]. С учетом сложившейся демографической и социально-экономической ситуации в России одной из приоритетных задач является совершенствование помощи беременным женщинам и новорожденным детям с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности при сохранении здоровья матери [2, 11, 14, 23]. Принимая во внимание, что основные показатели здоровья новорожденных во многом определяются антен- и интранатальными факторами, важное значение имеет поддержание состояния здоровья беременной женщины. Значительное распространение воспалительных заболеваний органов малого таза, вирусно-бактериальных инфекций у женщин во время беременности приводит к росту частоты внутриутробного инфицирования плода [4, 18, 19, 22]. Материнское ожирение рассматривается в качестве независимого фактора риска возникновения осложнений при беременности и в родах. При избыточной массе тела у беременных выше риск возникновения аномалий развития плода, гестационного сахарного диабета, преэклампсии и оперативного родоразрешения [1, 16, 21], а у детей имеются проблемы со здоровьем в любом возрасте [17, 20]. Установлена взаимосвязь между искусственными абортми и невынашиванием беременности, высоким уровнем перинатальной смертности и заболеваемостью новорожденных [3]; между возрастом матерей и питанием младенцев [24], между наличием сопутствующей соматической патологии матерей и здоровьем их детей [5, 6, 15]. Состояние здоровья беременных и исходы родов также зависят от экологической обстановки в районе проживания, социальных условий, во многом — от уровня организации здравоохранения [8–10].

Отдельного внимания заслуживает сохранение репродуктивного здоровья коренных и малочисленных народностей, проживающих на территории Российской Федерации [7]. Однако данных о наличии этнических особенностей у женщин коренного населения Хакасии в литературе свободного доступа недостаточно, что и послужило поводом для проведения нашего исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С целью изучения состояния здоровья беременных женщин, течения беременности

и исходов родов у женщин, проживающих в сельской местности Республики Хакасия, методом сплошной выборки был проведен ретроспективный анализ медицинской документации. Исследование проводилось в родильном отделении Аскизской центральной районной больницы. Аскизский регион — место компактного проживания коренного населения республики. В выборку включено 1097 случаев родов, прошедших за период с 2017 по 2020 год (829 родов у женщин коренного населения — хакасок, и 268 у представительниц пришлого населения — европеоидов). Статистическая обработка материала обследования выполнена с помощью прикладных программ STATISTICA v.10.0, StatSoft, USA. Анализ статистической значимости различий показателей проведен с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса). Различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании были представлены женщины трех возрастных групп: юношеского (16–21 лет), первого (21–35 лет) и второго (36–55 лет) периода зрелого возраста. Большинство женщин относились к первому периоду зрелого возраста (71,2%); в юношеском возрасте было 21,0%, во втором периоде зрелого возраста — 7,8%. В юношеском возрасте роды чаще происходили у женщин-европеоидов (25,8%), чем у хакасок (19,4%; $p = 0,033$); а во втором периоде зрелого возраста чаще у женщин-хакасок (9,2%), чем у представительниц пришлого населения (3,7%; $p = 0,004$). Возможно, у хакасок период фертильности наступает несколько позднее и более длительный, чем у женщин-европеоидов.

У большинства обследованных женщин было среднее образование (85,1%), высшее образование — у 11,1%, начальное — у 3,8%; этнических различий по уровню образования не выявлено. Постоянную работу имели только 46,0% обследованных женщин. Высокий уровень безработицы в значительной степени обусловлен отсутствием в сельской местности промышленных предприятий. Неработающие женщины были заняты в домашнем подсобном хозяйстве, часть из них находилась в отпуске по уходу за детьми. Учились в образовательных учреждениях различного уровня 5,9% женщин. Из числа участниц исследования 50,1% женщин состояли в зарегистрированном браке; совместное проживание

юридически не оформили 34,9% обследованных; остальные женщины были одинокими матерями. Проживание в незарегистрированном браке чаще практиковали женщины-хакаски ($p=0,042$), что позволяло получать им дополнительные социальные льготы. Наличие вредных привычек отметили 72 женщины: табакокурение указали 60 (5,5%) и 12 (1,1%) — злоупотребление алкоголем.

Выявлена высокая распространенность соматической патологии у обследованных женщин: 18,0% имели заболевания сердечно-сосудистой системы; у 15,0% — болезни органов мочевого выделения, у 13,5% — патология органов дыхания и у 12,9% — ЛОР-органов. У женщин-хакасок чаще, чем у европеоидов, встречались заболевания мочевыделительной системы ($p=0,013$) и дефицит массы тела ($p=0,002$). У представительниц пришлого населения чаще, чем у коренных жительниц, выявлялись заболевания ЛОР-органов ($p=0,041$) и ожирение ($p<0,001$).

Анализ гинекологической заболеваемости показал, что из числа обследованных женщин 79,9% имеют гинекологические заболевания, причем у одной женщины часто одновременно регистрировалось два–три заболевания. Наиболее часто встречались воспалительные заболевания органов малого таза: вагинит (66,9%), острый и хронический аднексит (24,4%), патология шейки матки (31,2%). Сравнительный анализ показал, что у женщин-европеоидов чаще, чем у хакасок, встречался острый и хронический аднексит ($p=0,012$) и нарушение менструального цикла ($p<0,001$). Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), выявлены у 36,3% женщин: кандидоз (15,2%), трихомониаз (13,2%) и хламидиоз (12,5%). Сифилис до беременности перенесли 9,2% женщин; отягощенный анамнез чаще был у представительниц коренного населения ($p=0,004$). У 9 (1,7%) человек это заболевание выявлено во время беременности, что послужило основанием для проведения их детям специфического лечения. Изучение акушерско-гинекологического анамнеза выявило, что у 67,5% обследованных женщин имелись отягощающие факторы, которые могли негативно сказываться на течении настоящей беременности и родов. Наиболее частыми осложнениями являлись перенесенные аборт (52,6%); причем частота абортов у первородящих составила 9,7%. Три и более искусственных прерываний беременности имели 26,3% женщин, что обусловлено низким уровнем контрацепции; использова-

ли противозачаточные средства 5,2% женщин-европеоидов и 3,2% хакасок ($p=0,042$). У обследованных женщин также встречались мертворождения в анамнезе (4,7%) и перенесенное кесарево сечение (3,9%).

На учете в женской консультации состояли 95,3% обследованных, причем ранняя явка к гинекологу при сроке беременности до 12 недель составила 46,6%. Клинико-лабораторное обследование в полном объеме в соответствии со стандартами прошли 47,4% женщин, трехкратный УЗИ-скрининг — 49,0%, а инструментальное обследование в полном объеме — 22,8% обследованных женщин. Отмечали госпитализацию от одного до трех раз по поводу возникших осложнений в отделение патологии беременности 26,8% женщин. В I триместре наиболее часто встречалась рвота беременной (21,8%). Частота анемии средней и тяжелой степени составила 18,8%. Угроза прерывания беременности в различные сроки составила 23,7%. Фетоплацентарная недостаточность выявлена в 11,4%; причем чаще у женщин-европеоидов, чем у женщин-хакасок ($p=0,041$). Неправильные положения плодов (тазовое и поперечное) встречались редко и составили 2,6%. У представительниц пришлого населения чаще, чем у хакасок, встречалась резус-отрицательная принадлежность крови ($p<0,001$), что в сочетании с отягощенным акушерским анамнезом представляло дополнительный фактор риска для новорожденного.

Первородящих женщин было 40,9%, больше среди европеоидов, чем среди хакасок ($p=0,05$). Частота повторных родов составила 59,2%. Третьи роды были у 16,2% женщин; четвертые и более — у 12,4%. Рожавших три раза и более среди хакасок было больше, чем среди представительниц пришлого населения ($p=0,01$); многодетные семьи — национальная особенность хакасов. В большинстве случаев (94,4%) роды происходили в срок; частота преждевременных родов составила 4,7%, а запоздалых — 0,8%. Роды раньше срока чаще отмечались у женщин-хакасок, чем у женщин-европеоидов ($p=0,0001$). Следует отметить, что 3,6% родов произошли вне лечебного учреждения, что является неблагоприятным фактором и служит показателем качества оказания медицинской помощи при родах.

У всех обследованных женщин частота нормальных родов составила 36,1%. Из осложнений родов у обследованных женщин наиболее часто встречалось преждевременное излитие околоплодных вод (37,1%). Фетопла-

центральная недостаточность выявлена у 24,9% рожениц, причем регистрировалась она чаще у женщин-европеоидов, чем у женщин-хакасок ($p=0,04$). Операции, подготавливающие родовые пути (эпизио- и перинеотомия), выполнялись лишь в 2,7% случаев, что явилось причиной высокого травматизма в родах (разрывы мягких тканей родового канала — 10,0%). Отмечена высокая частота родостимуляции (29,9%), применяемой для лечения слабости родовой деятельности и родовозбуждения при дородовом излитии околоплодных вод, крайне редко применялся лечебный акушерский наркоз (2,4%). У женщин-европеоидов чаще, чем у хакасок, встречались слабость родовой деятельности ($p=0,041$), крупный плод ($p=0,029$) и разрывы мягких тканей родового канала ($p=0,032$). Частота кесарева сечения составила 14,2%. Операцию чаще выполняли женщинам-европеоидам (19,8%), чем хакаскам (12,4%; $p=0,014$); причинными факторами были большая частота крупного плода и слабость родовой деятельности у представительниц пришлого населения. Осложнения у родильниц в послеродовом периоде отмечены в 2,1% случаев: субинволюция матки (2,0%) и расхождение швов промежности (0,1%).

Состояние новорожденного в период адаптации является отражением состояния здоровья матери, течения беременности и родов, качества оказания медицинской помощи на всех этапах. Анализ особенностей неонатального периода проведен по историям развития новорожденных. Всего родилось детей 1102, из них живорожденных — 1099; патологические состояния выявлены у 25,3% детей. Асфиксия в родах выявлена у 4,4%; гипоксическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) — у 2,4% и респираторные нарушения — у 9 (0,8%) новорожденных. Родовой травматизм был у 30 (2,7%) новорожденных; основные причины: травма шейного отдела позвоночника (6); кефалогематома (9); перелом ключицы (6); перинатальное поражение ЦНС травматического генеза (9). Врожденные пороки развития выявлены у 17 (1,5%) детей. На второй этап выхаживания были переведены 22 (2,0%) новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные нами особенности течения беременности и родов у жительниц коренного и пришлого населения Хакасии частично обусловлены этнической принадлежностью, но в значительной степени — недостаточным

уровнем прегравидарной подготовки и низким общим уровнем жизни. Необходимо учитывать полученные данные для улучшения структуры и качества оказания медицинской помощи; разработки маршрутизации диспансеризации женщин высокой группы риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Ф.Х. Особенности течения беременности и родов у пациенток с различными степенями ожирения. Пермский медицинский журнал. 2019; 36(1): 21–6.
2. Андреева М.В., Фетисова Е.С., Андреев В.А. Оценка качества оказания медицинской помощи беременным женщинам, проживающим на территории малых городов юга России. Приволжский научный вестник. 2014; 2(30): 167–9.
3. Антипина Е.О. Особенности течения беременности и родов у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Forcipe. 2020; 3(S): 46–7.
4. Баринов С.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В. и др. Особенности течения беременности и исходы родов у женщин высокого инфекционного риска. Мать и дитя в Кузбассе. 2020; 3(82): 21–9.
5. Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Новикова В.П. и др. Бронхиальная астма у матерей — риск ранней манифестации атопического фенотипа у детей. Медицина: теория и практика. 2020; 5(1): 121–33.
6. Булатова Е.М., Шабалов А.М., Богданова Н.М. и др. Особенности видового состава бифидобактерий кишечной микробиоты и профиль микробного метаболизма у детей первого полугодия жизни, рожденных естественным и оперативным путем. Педиатр. 2018; 9(1): 11–6.
7. Гладкая В.С. Современное состояние репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения девушек, проживающих в Республике Хакасия. Мать и дитя в Кузбассе. 2014; 3(58): 57–60.
8. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н. Становление менструального цикла у девочек коренного и пришлого населения Республики Хакасия. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017; 1: 12–8.
9. Грицинская В.Л. Особенности репродуктивного здоровья девочек коренного населения Республики Тыва. Акушерство и гинекология. 2011; 2: 114–7.
10. Грицинская В.Л., Бекетова Е.В., Корниенко Т.В. Сравнительная характеристика физического развития городских и сельских школьников Красноярского края. Гигиена и санитария. 2012; 91(4): 58–60.
11. Елгина С.И., Кондратова Л.А. Особенности течения беременности и исходы родов у юных женщин. Фундаментальная и клиническая медицина. 2020; 5(2): 72–8.
12. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А. и др. Руководство по перинатологии. СПб.: Информ-Навигатор; 2015.

13. Иванов Д.О., Мойсеева К.Е., Алексеева А.В. и др. Оценка организации медицинской помощи новорожденным в условиях федерального перинатального центра. Социальные аспекты здоровья населения. 2020; 66(2): 9.
14. Иванов Д.О., Юрьев В.К., Шевцова К.Г. и др. Заболеваемость беременных анемией и ее влияние на младенческую смертность. Педиатр. 2019; 10(1): 43–8. DOI: 10.17816/PED10143-48.
15. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Бойцова Е.А. и др. Влияние характера течения беременности на вагинальный микробиоценоз и реализацию атопии у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. Вопросы диетологии. 2020; 10(4): 15–23.
16. Мишарина Е.В., Абашова Е.И., Потин В.В. Ожирение и репродуктивная функция женщины. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65(5): 64–74.
17. Петренко Ю.В., Новикова В.П., Полунина А.В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста. Педиатр. 2018; 9 (3): 24–7.
18. Подсвинова Е.В., Романова Т.А., Гурова М.М. и др. Влияние течения беременности и родов на состояние здоровья новорожденного ребенка. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014; 28 (24-1(195)): 81–4.
19. Сергейко И.В. Медико-социальные факторы, влияющие на репродуктивное здоровье женщин. Социальные аспекты здоровья населения. 2014; 35(1): 11.
20. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
21. Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Василькова Г.А. Материнское ожирение как фактор риска гестационных осложнений. Евразийский союз учёных. 2016; 30-1: 84–5.
22. Шеварева Е.А., Иванов Д.О., Невмержицкая О.В., Федорова Л.А. Влияние хориоамнионита матери на заболеваемость новорожденных. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100(1): 75–82.
23. Шевцова О., Мойсеева К., Березкина Е., Харбедия Ш. Некоторые результаты оценки заболеваемости гестационным сахарным диабетом. Медицина и организация здравоохранения. 2019; 4(1): 29–34.
24. Moiseeva K.E., Ivanov D.O., Alekseeva A.V. et al. Influence of mother's age on infant child's nutrition. Archivos Venezolanos de Farmacologia y Terapeutica. 2020; 39 (2): 215–20.
25. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2019; 36(1): 21–6. (in Russian)
26. Andreyeva M.V., Fetisova Ye.S., Andreyev V.A. Otsenka kachestva okazaniya meditsinskoy pomoshchi beremennym zhenshchinam, prozhivayushchim na territorii malykh gorodov yuga Rossii. [Assessment of the quality of medical care for pregnant women living in small towns in the south of Russia]. Privolzhskiy nauchnyy vestnik. 2014; 2(30): 167–9. (in Russian)
27. Antipina Ye.O. Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u zhenshchin s otyagoshchennym akusher-sko-ginekologicheskim anamnezom. [Features of the course of pregnancy and childbirth in women with a burdened obstetric and gynecological history]. Forcipe. 2020; 3(S): 46–7. (in Russian)
28. Barinov S.V., Tirskeya Yu.I., Kadtsyna T.V i dr. Osobennosti techeniya beremennosti i iskhody rodov u zhenshchin vysokogo infektsionnogo riska. [Features of the course of pregnancy and labor outcomes in women of high infectious risk]. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2020; 3(82): 21–9. (in Russian)
29. Boytsova Ye.A., Kosenkova T.V., Novikova V.P. i dr. Bronkhial'naya astma u materey — risk ranney manifestatsii atopicheskogo fenotipa u detey [Bronchial asthma in mothers — the risk of early manifestation of atopic phenotype in children]. Meditsina: teoriya i praktika. 2020; 5(1): 121–33. (in Russian)
30. Bulatova Ye.M., Shabalov A.M., Bogdanova N.M. i dr. Osobennosti vidovogo sostava bifidobakteriy kishechnoy mikrobioty i profil' mikrobnogo metabolizma u detey pervogo polugodiya zhizni, rozhdennykh yestestvennym i operativnym putem. [Features of the species composition of bifidobacteria of the intestinal microbiota and the profile of microbial metabolism in children of the first half of life, born naturally and surgically]. Pediatr. 2018; 9(1): 11–6. (in Russian)
31. Gladkaya V.S. Sovremennoye sostoyaniye reproduktivnogo zdorov'ya i reproduktivnogo povedeniya devushek, prozhivayushchikh v Respublike Khakasiya. [The current state of reproductive health and reproductive behavior of girls living in the Republic of Khakassia]. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2014; 3(58): 57–60. (in Russian)
32. Gladkaya V.S., Gritsinskaya V.L., Medvedeva N.N. Stanovleniye menstrual'nogo tsikla u devochek koren'nogo i prishlogo naseleniya Respubliki Khakasiya. [Formation of the menstrual cycle in girls of the indigenous and newcomer population of the Republic of Khakassia]. Reproduktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov. 2017; 1: 12–8. (in Russian)
33. Gritsinskaya V.L. Osobennosti reproduktivnogo zdorov'ya devochek koren'nogo naseleniya Respubliki Tyva. [Features of the reproductive health of girls of the indigenous population of the Tuva Republic]. Akusherstvo i ginekologiya. 2011; 2: 114–7. (in Russian)

REFERENCES

1. Aliyeva F.Kh. Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u patsiyentok s razlichnymi stepenyami ozhireniya. [Features of the course of pregnancy and childbirth in patients with various degrees of obesity].

10. Gritsinskaya V.L., Beketova Ye.V., Korniyenko T.V. Sravnitel'naya kharakteristika fizicheskogo razvitiya gorodskikh i sel'skikh shkol'nikov Krasnoyarskogo kraya. [Comparative characteristics of the physical development of urban and rural schoolchildren of the Krasnoyarsk Territory]. *Gigiyena i sanitariya*. 2012; 91(4): 58–60. (in Russian)
11. Yelgina S.I., Kondratova L.A. Osobennosti techeniya beremennosti i iskhody rodov u yunyh zhenshchin. [Features of the course of pregnancy and childbirth outcomes in young women]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2020; 5(2): 72–8. (in Russian)
12. Ivanov D.O., Atlasov V.O., Bobrov S.A. i dr. Rukovodstvo po perinatologii. [Guidelines for perinatology]. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ.; 2015. (in Russian)
13. Ivanov D.O., Moiseyeva K.Ye., Alekseyeva A.V. i dr. Otsenka organizatsii meditsinskoy pomoshchi novorozhdennym v usloviyakh federal'nogo perinatal'nogo tsentra. [Assessment of the organization of medical care for newborns in the conditions of the federal perinatal center]. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2020; 66(2): 9. (in Russian)
14. Ivanov D.O., Yur'yev V.K., Shevtsova K.G. i dr. Zabolevayemost' beremennykh anemiyey i yeye vliyaniye na mladencheskuyu smertnost'. [The incidence of anemia in pregnant women and its impact on infant mortality]. *Pediatr*. 2019; 10(1): 43–8. DOI: 10.17816/PED10143-48 (in Russian)
15. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Boytsova Ye.A. i dr. Vliyaniye kharaktera techeniya beremennosti na vaginal'nyy mikrobiotsenoz i realizatsiyu atopii u detey, rozhdennykh ot materey s bronkhial'noy astmoy. [Influence of the nature of the course of pregnancy on vaginal microbiocenosis and the realization of atopy in children born to mothers with bronchial asthma]. *Voprosy diyetologii*. 2020; 10(4): 15–23. (in Russian)
16. Misharina Ye.V., Abashova Ye.I., Potin V.V. Ozhireniye i reproduktivnaya funktsiya zhenshchiny. [Obesity and female reproductive function]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2016; 65(5): 64–74. (in Russian)
17. Petrenko Yu.V., Novikova V.P., Polunina A.V. Ozhireniye u materey i zdorov'ye detey raznogo vozrasta. [Obesity in mothers and the health of children of different ages]. *Pediatr*. 2018; 9 (3): 24–7. (in Russian)
18. Podsvirova Ye.V., Romanova T.A., Gurova M.M. i dr. Vliyaniye techeniya beremennosti i rodov na sostoyaniye zdorov'ya novorozhdennogo rebenka. [Influence of the course of pregnancy and childbirth on the state of health of a newborn child]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2014; 28 (24-1(195)): 81–4. (in Russian)
19. Sergeyko I.V. Mediko-sotsial'nyye faktory, vliyayushchiye na reproduktivnoye zdorov'ye zhenshchin. [Medical and social factors affecting the reproductive health of women]. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2014; 35(1): 11. (in Russian)
20. Tkachenko Ye.I., Uspenskiy Yu.P. Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka. [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2006. (in Russian)
21. Chabanova N.B., Vasil'kova T.N., Vasil'kova G.A. Materinskoye ozhireniye kak faktor riska gestatsionnykh oslozhneniy. [Maternal obesity as a risk factor for gestational complications]. *Yevraziyskiy soyuz uchonykh*. 2016; 30-1: 84–5. (in Russian)
22. Shevareva Ye.A., Ivanov D.O., Nevmerzhietskaya O.V., Fedorova L.A. Vliyaniye khorioamnionita materi na zabolevayemost' novorozhdennykh. [Influence of maternal chorioamnionitis on the incidence of newborns]. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2021; 100(1): 75–82. (in Russian)
23. Shevtsova O., Moiseyeva K., Berezkina Ye., Kharbediya Sh. Nekotoryye rezul'taty otsenki zabolevayemosti gestatsionnym sakharnym diabetom. [Some results of assessing the incidence of gestational diabetes mellitus]. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2019; 4(1): 29–34. (in Russian)
24. Moiseeva K.E., Ivanov D.O., Alekseeva A.V. et al. Influence of mother's age on infant child's nutrition. *Archivos Venezolanos de Farmacologia y Terapeutica*. 2020; 39 (2): 215–20.

УДК 616.36-004.4-002+577.21+616-097+612.017.1+615.37+612.112.31+616.24-036.12-085

МЕДИАТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ АЛКОГОЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

© Ольга Петровна Дуданова¹, Марина Эдуардовна Шубина¹, Алиса Сергеевна Родина¹, Ирина Валерьевна Курбатова², Людмила Владимировна Топчиева²

¹ Петрозаводский государственный университет. 185910, Россия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

² Институт биологии — обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», лаборатория генетики. 185910, Россия, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11

Контактная информация: Ольга Петровна Дуданова — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены. E-mail: odudanova@gmail.com. Scopus Author ID 6603343207, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>

Поступила: 04.09.2021

Одобрена: 21.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. *Целью* исследования явилась сравнительная оценка уровня медиаторов врожденного иммунитета у пациентов с простой декомпенсацией алкогольного цирроза печени (АЦП) и с острой на хроническую печеночную недостаточность (ОХПН). *Материалы и методы.* Обследовано 115 пациентов с АЦП: 46 (40,0%) — с простой декомпенсацией АЦП, 69 (60,0%) — с признаками ОХПН, то есть с наличием полиорганной недостаточности (печеночной, почечной, мозговой, дыхательной, циркуляторной или коагуляционной). Наличие ОХПН оценивалось с помощью online-калькулятора (<https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>). Методом иммуноферментного анализа определялись цитокины: ТНФ α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 («Вектор-Бест», Россия). Для статистического анализа использовалась программа Statgraph 2.1 (Statistical Graphics Corp., США). *Результаты.* У пациентов с ОХПН достоверно и многократно были выше уровни цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ТНФ α наряду с увеличением всех основных функциональных печеночных тестов, уровня креатинина, степени энцефалопатии по сравнению с таковыми показателями у пациентов без ОХПН. Уровень ИЛ-1 β повышался недостоверно. *Заключение.* Определение в крови медиаторов врожденного иммунитета ИЛ-6, ИЛ-8 и ТНФ α целесообразно использовать для диагностики цитокинового шторма и прогноза развития ОХПН при острой декомпенсации АЦП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольный цирроз печени; острая декомпенсация цирроза печени; цитокины; острая на хроническую печеночную недостаточность.

MEDIATORS OF INNATE IMMUNITY IN DECOMPENSATED ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

© Olga P. Dudanova¹, Marina E. Shubina¹, Alisa S. Rodina¹, Irina V. Kurbatova², Ludmila V. Topchieva²

¹ Petrozavodsk State University, Medical Institute. 185910, Russia, Petrozavodsk, Lenina st., 33

² KarRC RAS. 185910, Russia, Karelia, Petrozavodsk, Pushkinskaya st., 11

Contact information: Olga P. Dudanova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Propedeutics of Internal Medicine and Hygiene. E-mail: odudanova@gmail.com. ScopusAuthorID 6603343207, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>

Received: 04.09.2021

Revised: 21.10.2021

Accepted: 17.11.2021

ABSTRACT. *The aim* of the study was to compare the level of innate immunity mediators in patients with simple decompensation of alcoholic liver cirrhosis (ALC) and with acute on chronic liver failure (ACLF). *Materials and methods.* We examined 115 patients with ALC:

46 (40.0%) — with simple decompensation and 69 (60.0%) — with ACLF with multiple organ failure (hepatic, renal, cerebral, respiratory, circulatory or coagulation). The presence of ACLF was assessed using the online calculator (<https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>). Cytokines were determined by ELISA: TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8 (Vector-Best, Russia). Statistical analysis was performed using Statgraph 2.1 software (Statistical Graphics Corp., USA). **Results.** In patients with ACLF, the levels of cytokines IL-6, IL-8, TNF α were significantly and many times higher, along with an increase in all main functional liver tests, creatinine level, and the degree of encephalopathy compared with those in patients without ACLF. The level of IL-1 β did not increase significantly. **Conclusion.** Determination of innate immunity mediators IL-6, IL-8 and TNF α in the blood is advisable to use for the diagnosis of cytokine storm and the prognosis of the development of ACLF in acute decompensation of the ALC.

KEY WORDS: alcoholic liver cirrhosis; acute decompensation of liver cirrhosis; cytokines; acute on chronic liver failure.

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольный цирроз печени (АЦП) является широко распространенным заболеванием, патогенез которого полностью не ясен, лечение дорогостоящее и нередко малоэффективное, в связи с чем данная патология представляет существенное бремя для здравоохранения и сохраняет свою актуальность для исследователей. В литературе имеются работы, продемонстрировавшие патофизиологическую и диагностическую роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при разных формах алкогольной болезни печени [1–3, 16], но результаты исследований неоднозначные, чаще касаются острого алкогольного гепатита, а не цирроза печени, поэтому целесообразна дальнейшая разработка этой проблемы, особенно это важно при АЦП с выраженным системным воспалительным ответом, так как своевременная диагностика и таргетная терапия могут предупредить возможный летальный исход в таких сложных ситуациях.

Активация клеток врожденного иммунитета играет ведущую роль в прогрессировании АЦП. Под влиянием кишечных бактериальных структур, так называемых патогенассоциированных молекулярных паттернов (РАМР), попадающих в воротную вену из кишечника, проницаемость которого значительно возрастает при хроническом употреблении алкоголя, происходит активация иммунцитов кишечника и печени. Печень богата клетками врожденного иммунитета, которые посредством Toll-рецепторов распознают поступающие антигены, в результате ряда внутриклеточных сигнальных путей активируется NF- κ B, ответственный за экспрессию генов воспалительных цитокинов [10].

Синтезируется целый каскад воспалительных медиаторов: ИЛ-1 β , TNF α , ИЛ-6, ИЛ-8, хемокины, молекулы адгезии, интегрины, привлекающие из кровотока моноциты, нейтрофилы, лимфоциты, инициируя и поддерживая локальный воспалительный процесс в органе и хроническое системное воспаление, которое обостряется после каждого алкогольного эксцесса, обеспечивая прогрессирующую утрату паренхимы и пролиферацию соединительной ткани. После употребления алкоголя в токсичных дозах происходит гибель гепатоцитов посредством апоптоза и некроза, при этом освобождаются паттерны, ассоциированные с тканевым повреждением, — DAMP-структуры, также активирующие клетки врожденного иммунитета. В результате ответная иммунная реакция при АЦП нередко приобретает черты цитокинового шторма, приводя к дисфункции и недостаточности печени и других органов и систем — почек, мозга, легких, циркуляции и коагуляции. В последнее время для описания данного патологического процесса предложен новый синдром — acute on chronic liver failure (ACLF) — «острая на хроническую печеночную недостаточность» (ОХПН), которая ассоциирована с высоким уровнем летальных исходов в ближайшие и отдаленные сроки [11]. В диагностике цитокинового шторма, показаниях к терапии и прогнозе течения АЦП большую роль играет оценка провоспалительных цитокинов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — сравнительная оценка уровня медиаторов врожденного иммунитета у пациентов с простой декомпенсацией алкогольного цирроза печени и с наличием полиорганной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 115 пациентов с АЦП: 46 (40,0%) — с простой декомпенсацией АЦП, 69 (60,0%) — с признаками ОХПН, то есть полиорганной недостаточности (печеночной или почечной, мозговой, дыхательной, циркуляторной или коагуляционной). Мужчин было 68 (59,1%), женщин — 47 (40,9%), средний возраст составил 52,3±9,8 года. Диагноз верифицирован с использованием традиционных клинико-лабораторных и инструментальных методов. Алкогольная этиология подтверждена на основании опросников CAGE, AUDIT. Из исследования исключались лица с вирусными, аутоиммунными, метаболическими (НАЖБП), лекарственными поражениями

печени. Число отказов органов (total number failures), индекс органной недостаточности (organ failure score), индекс острой декомпенсации (AD score), степень ОХПН (ACLF grade), индекс ОХПН (ACLF score) рассчитывались с помощью online-калькулятора на веб-сайте Европейского фонда изучения хронической печеночной недостаточности (EF-CLIF): (<https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx>). Поражения органов определялись по методу Моро и соавт. [11]: почечная недостаточность диагностировалась при уровне креатинина ≥2 мг/дл (177,0 мкмоль/л), церебральная недостаточность — при наличии признаков печеночной энцефалопатии III–IV по классификации West-Haven; печеночная недостаточность —

Таблица 1

Медиаторы врожденного иммунитета и клинико-лабораторные показатели у пациентов с простой декомпенсацией алкогольного цирроза печени и с наличием ОХПН

Показатели	АЦП с простой декомпенсацией, n=46 (40,0%)	АЦП с признаками ОХПН, n=69 (60,0%)	P
Возраст, лет	51,6±8,7	54,6±10,1	>0,05
Мужчины, n (%)	23 (50,0%)	48 (69,6%)	>0,05
ИЛ-6, пг/мл	37,1±23,4	50,6–19,3	<0,05
ИЛ-8, пг/мл	31,6±13,5	42,4–12,3	<0,05
ТНФа, пг/мл	11,8±3,9	16,8–4,1	<0,05
ИЛ-1β, пг/мл	6,3±4,4	6,6±2,8	>0,05
АЛТ, Ед/л	42,7±36,9	112,6±89,5	<0,05
АСТ, Ед/л	97,6±81,5	184,7±100,6	<0,05
Билирубин, мкмоль/л	67,5±36,2	264,1±112,3	<0,05
Альбумин, г/л	32,8±4,7	23,8–3,9	<0,05
МНО	1,3±0,2	2,4±0,5	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	73,6±10,2	220,4±103,6	<0,05
Лейкоциты, n×10 ⁹ /л	8,9±3,1	14,2–5,9	<0,05
СРП, мг/л	25,1±22,4	57,4±28,9	<0,05
Энцефалопатия, степень	0,9±0,5	2,4±0,7	<0,05
Число отказов органов (total number failures)	0	2,6±1,3	<0,05
Индекс органной недостаточности (organ failure score)	6,8±0,6	9,8±0,5	<0,05
Индекс острой декомпенсации (AD score)	48,7±5,4	Не определяется, если есть признаки ОХПН	
Степень ОХПН (ACLF Grade)	0	2,2±0,8	
Индекс ОХПН (ACLF score), баллы	0	59,1±6,1	

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЦП — алкогольный цирроз печени; МНО — международное нормализованное отношение; ОХПН — острая на хроническую печеночную недостаточность; СРП — С-реактивный протеин.

при уровне билирубина ≥ 12 мг/дл (204 мкмоль/л); недостаточность системы коагуляции — при международном нормализованном отношении (МНО) $\geq 2,5$; недостаточность кровообращения — при гемодинамической нестабильности и применении вазопрессоров; легочная недостаточность — при отношении периферической капиллярной насыщенности крови кислородом к фракции вдыхаемого кислорода ≤ 214 . Иммуноферментным методом в крови определялись цитокины: ТНФ α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 («Вектор-Бест», Россия). Контрольную группу составили 39 здоровых человек в возрасте $48,5 \pm 8,3$ года (мужчин 20 (51,2%), женщин — 19 (48,7%)), уровень цитокинов у них составил: ТНФ α — $4,2 \pm 1,4$ пг/мл, ИЛ-1 β — $3,2 \pm 1,2$ пг/мл, ИЛ-6 — $1,6 \pm 1,4$ пг/мл, ИЛ-8 — $5,8 \pm 3,4$ пг/мл. Для статистического анализа использовалась программа Statgraph 2.1 (Statistical Graphics Corp., США), сравнение показателей в группах осуществлялось с помощью U-теста Манна–Уитни. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов АЦП первой группы без признаков ОХПН маркеры печеночно-клеточного повреждения, воспаления и функциональной недостаточности гепатоцитов были достоверно ниже, чем таковые у пациентов второй группы с признаками ОХПН — аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин, альбумин, МНО, лейкоциты, С-реактивный протеин (СРП) (табл. 1). Такая же закономерность отмечалась со стороны провоспалительных цитокинов. Особенно значимо у лиц второй группы повышался уровень ИЛ-6 и ИЛ-8, в меньшей степени — ТНФ α . Достоверно не увеличивалось содержание ИЛ-1 β . Гиперцитокинемия вызывала развитие почечной недостаточности — уровень креатинина увеличивался почти в 3 раза у пациентов второй группы, а также возрастала степень энцефалопатии.

В первой группе не было отказов органов, а во второй в среднем страдали 2–3 органа, чаще всего развивались печеночная, мозговая и почечная недостаточности. Индекс органной недостаточности в первой группе был закономерно и достоверно ниже, чем во второй (табл. 1). В первой группе наблюдалась только острая декомпенсация цирроза печени без ОХПН, и индекс ее составил $48,7 \pm 5,4$ балла (при максимально возможных 100 баллах),

во второй группе данный индекс не рассчитывался, а определялись степень ОХПН, которая составила $2,2 \pm 0,8$ (при максимальном возможном уровне, равном 3) и индекс ОХПН — $59,1 \pm 6,1$ балла (при максимальном возможном значении 100 баллов).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В проведенном исследовании мы сравнили уровень медиаторов врожденного иммунитета у пациентов с простой острой декомпенсацией АЦП и с признаками ОХПН, то есть с признаками полиорганной недостаточности. Данная работа выполнялась с целью определения роли разных цитокинов (ИЛ-1 β , ТНФ α , ИЛ-6 и ИЛ-8) в патогенезе и диагностике цитокинового шторма и полиорганной недостаточности при АЦП. Данные цитокины секретируются многими клетками врожденного иммунитета, но в большей степени в их синтезе участвуют макрофаги — купферовские клетки печени после распознавания ими бактериальных и стерильных тканевых антигенов. У пациентов АЦП уровень ИЛ-6 значительно увеличивался по сравнению со здоровыми лицами: в первой группе без признаков органной недостаточности он увеличивался в 23 раза, а во второй группе с ОХПН — в 31 раз, что свидетельствовало о выраженной активации клеток врожденного иммунитета под влиянием кишечных антигенов и тканевых антигенов, образующихся из разрушенных клеток и внеклеточного матрикса. ИЛ-6 известен своими плеiotропными эффектами: с одной стороны, он оказывает стимулирующее действие на гепатоциты, увеличивая синтез ими острофазовых белков, с другой стороны, вызывает дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтезирующие антитела [4–7]. СРП и антитела участвуют в защите от патогенов, облегчая их фагоцитоз и элиминацию. ИЛ-6 способствует дифференцировке наивных CD-4 хелперов в Th17-лимфоциты, играющие ведущую роль в прогрессировании воспаления [4]. Кроме того, данный протеин активирует неоангиогенез, индуцируя фактор роста эндотелия сосудов, и увеличивает проницаемость сосудов, облегчая миграцию иммунных клеток в очаг воспаления. Известно трофическое влияние ИЛ-6 на гепатоциты и его способность активировать регенерацию печеночных клеток [5]. В то же время при избыточной концентрации ИЛ-6 проявляет в основном провоспалительный и профиброгенный эффекты [7]. Ингиби-

торы ИЛ-6 используются для лечения многих воспалительных заболеваний, но при АЦП не используются из-за угрозы развития бактериальных осложнений.

Уровень ИЛ-8 также увеличивался у пациентов АЦП по сравнению с таковым у здоровых лиц: в первой группе его концентрация в крови возрастала в 5,4 раза, а во второй группе с ОХПН — в 7,3 раза. Данный интерлейкин является главным хемокином для нейтрофилов, которые оказывают выраженное повреждающее действие на печеночные клетки посредством секретируемых ими ферментов, свободных радикалов, металлопротеиназ и других биологически активных молекул. Он отвечает за лейкоцитозную реакцию при остром алкогольном гепатите [8]. Кроме того, доказано, что ИЛ-8-рецепторный путь участвует в развитии жировой дистрофии гепатоцитов, увеличивая экспрессию стеролрегуляторного элемента связывающего белка, стимулирующего синтез липидов в печени, и, напротив, подавляет функцию рецепторов альфа, активируемых пролифератором пероксисом и осуществляющих окисление жирных кислот [17].

В меньшей степени мы наблюдали рост ТНФ α , уровень которого при АЦП с простой декомпенсацией возрастал по сравнению с нормой в 2,8 раза и при АЦП с ОХПН — в 4 раза. Некоторые авторы отмечали более значительное увеличение концентрации ТНФ α при декомпенсированном ЦП [1], видимо, результаты зависят от используемых наборов, методов тестирования и особенностей отбора пациентов. Функция ТНФ α при алкогольном поражении печени неоднозначна: он может инициировать воспаление и рецепторопосредованный апоптоз гепатоцитов, способствуя прогрессированию заболевания, а при других условиях способен защищать и поддерживать жизнеспособность гепатоцитов. Результаты проведенных ранее исследований не продемонстрировали ожидаемого положительного эффекта ингибиторов ТНФ α инфликсимаба и этанерцепта при алкогольной болезни печени [14].

ИЛ-1 β незначительно повышался у обследованных пациентов при обеих формах АЦП. Имеется информация других исследователей об отсутствии разницы в уровнях ИЛ-1 β в печени пациента с алкогольным гепатитом и в печени здоровых лиц [13]. Известно, что ИЛ-1 β относится к мощным провоспалительным цитокинам [15]. Он образуется из своего белка-предшественника под действием кас-

пазы-1 в клетках врожденного иммунитета при распознавании бактериальных паттернов Toll-рецепторами, тканевых паттернов — цитозольными NOD-рецепторами и активации инфламмосом. ИЛ-1 β обладает многогранными эффектами на организм: активирует термогенез, уменьшает тонус сосудов, увеличивает их проницаемость, вызывает рекрутинг эффекторных клеток — нейтрофилов, моноцитов, индуцирует дифференцировку Th17-лимфоцитов, усиливающих воспаление [12]. Ингибиторы 1 β и блокаторы его рецепторов использовались в лечении тяжелого острого алкогольного гепатита у людей [16] и в эксперименте на животных [9]. Такое лечение приводило к позитивному клиническому эффекту у пациентов и снижению гистологической активности у животных — уменьшению воспаления, инфильтрации нейтрофилами и ускорению регенерации гепатоцитов, но у пациентов с декомпенсированным циррозом печени данные препараты не использовались из-за отсутствия доказательств их безопасности. Противоречивые данные исследователей в отношении уровня и влияния цитокинов при алкогольной болезни печени свидетельствуют о сложных механизмах регуляции иммунного врожденного ответа при циррозе печени. Нет сомнения, что активация иммунных клеток влечет за собой воспаление, гибель клеток и фиброз, но в процессах иммунного ответа принимают участие еще и клетки адаптивного иммунитета; многие пептидные медиаторы, секретируемые лимфоцитами, обладают плеiotропными не только повреждающими, но и трофическими защитными эффектами, а, например, макрофаги вообще могут менять свой фенотип с провоспалительного на противовоспалительный. Кроме того, алкоголь и его метаболиты оказывают повреждающее действие не только на печень, но и на активность клеток иммунной системы, на их антигенпрезентирующую, пролиферативную и функциональную способность, с чем может быть связан невысокий уровень некоторых изученных нами цитокинов у пациентов с АЦП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При острой декомпенсации алкогольного цирроза печени с признаками полиорганной недостаточности в отличие от простой острой декомпенсации отмечался достоверный многократный рост ИЛ-6 и ИЛ-8, в меньшей степени — ТНФ α , и не наблюдалось достоверного роста ИЛ-1 β . Определение в крови медиа-

торов врожденного иммунитета ИЛ-6, ИЛ-8 и ТНФ α целесообразно использовать для диагностики цитокинового шторма и прогноза развития ОХПН при острой декомпенсации алкогольного цирроза печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В. и др. Цитокины и алкогольная болезнь печени. Клиническая фармакология. 2017; 26(1): 41–6.
2. Журавлева А.С., Поликарпова Т.С., Мазурчик Н.В. и др. Значение динамики цитокинового профиля при остром алкогольном гепатите тяжелого течения для оценки клинического прогноза и тактики лечения. Вопросы наркологии. 2013; 5: 100–12.
3. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Наумова Т.А. и др. Изменение профиля воспалительных и противовоспалительных цитокинов при развитии алкогольной болезни печени. Наркология. 2010; 9(4): 86–77.
4. Ciofani M., Madar A., Galan C. et al. A validated regulatory network for Th17 cell specification. Cell. 2012; 151(2): 289–303. DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.016.
5. Cressman D.E., Greenbaum L.E., DeAngelis R.A. et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. Science. 1996; 274(5291): 1379–83. DOI: 10.1126/science.274.5291.1379.
6. Dasarathy S., Mitchell M.C., Barton B. et al. Design and rationale of a multicenter defeat alcoholic steatohepatitis trial: (DASH) randomized clinical trial to treat alcohol-associated hepatitis. Contemp Clin Trials. 2020; 96: 106094. DOI: 10.1016/j.cct.2020.106094.
7. Fielding C.A., Jones G.W., McLoughlin R.M. et al. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. Exp Mol Pathol. 2017; 103(2): 137–40. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.08.005.
8. French S.W., Mendoza A.S., Afifyan N. et al. The role of the IL-8 signaling pathway in the infiltration of granulocytes into the livers of patients with alcoholic hepatitis. Exp Mol Pathol. 2017; 103(2): 137–40. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.08.005.
9. Iracheta-Vellve A., Petrasek J., Gyogyosi B. et al. Interleukin-1 inhibition facilitates recovery from liver injury and promotes regeneration of hepatocytes in alcoholic hepatitis in mice. Liver Int. 2017; 37(7): 968–73. DOI: 10.1111/liv.13430.
10. Li Sh., Tan H-Y., Wang N. et al. Recent Insights Into the Role of Immune Cells in Alcoholic Liver Disease. Front. Immunol. 2019; 10(1328): 1–15. DOI: org/10.3389/fimmu.2019.01328.
11. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology. 2013; 144: 1426–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
12. Neumann K., Schiller B., Tiegs G. NLRP3 Inflammasome and IL-33: Novel Players in Sterile Liver Inflammation. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(9): 2732. https://doi.org/10.3390/ijms19092732.
13. Peng Y., French B.A., Tillman B. et al. The inflammasome in alcoholic hepatitis: its relationship with Mallory-Denk body formation. Exp Mol Pathol. 2014; 97(2): 305–13. DOI:10.1016/j.yexmp.2014.08.006.
14. Singal A.K., Kodali S., Vucovich L.A. et al. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. Alcohol Clin Exp Res. 2016; 40(7): 1390–1402. DOI: 10.1111/acer.13108.
15. Tilg H., Moschen A., Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2016; 64(3): 955–65. DOI: 10.1002/hep.28456.
16. Wang H., Mehal W., Nagy L.E., Rotman Y. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. Cell Mol Immunol. 2021; 18(1): 73–91. DOI: 10.1038 / s41423-020-00579-3.
17. Wang Zh., Li B., Jiang H. et al. IL-8 exacerbates alcohol-induced fatty liver disease via the Akt/HIF-1 α pathway in human IL-8-expressing mice. Cytokine. 2021; 138: 155402. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155402.

REFERENCES

1. Balashova A.A., Arisheva O.S., Garmash I.V. i dr. Tsitokiny i alkogol'naya bolezнь pecheni. [Cytokines and alcoholic liver disease]. Klinicheskaya farmakologiya. 2017; 26(1): 41–6. (in Russian).
2. Zhuravleva A.S., Polikarpova T.S., Mazurchik N.V. i dr. Znachenije dinamiki tsitokinovogo profilya pri ostrom alkogol'nom gepatite tyazhelogo techeniya dlya otsenki klinicheskogo prognoza i taktiki lecheniya. [Significance of the dynamics of the cytokine profile in acute alcoholic hepatitis of severe course for the assessment of clinical prognosis and treatment tactics]. Voprosy narkologii. 2013; 5: 100–12. (in Russian).
3. Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Naumova T.A. i dr. Izmeneniye profilya vospalitel'nykh i protivovospalitel'nykh tsitokinov pri razvitii alkogol'noy bolezni pecheni. [Changes in the profile of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the development of alcoholic liver disease]. Narkologiya. 2010; 9(4): 86–77. (in Russian).
4. Ciofani M., Madar A., Galan C. et al. A validated regulatory network for Th17 cell specification. Cell. 2012; 151(2): 289–303. DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.016.
5. Cressman D.E., Greenbaum L.E., DeAngelis R.A. et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. Science.

- 1996; 274(5291): 1379–83. DOI: 10.1126/science.274.5291.1379.
6. Dasarathy S., Mitchell M.C., Barton B. et al. Design and rationale of a multicenter defeat alcoholic steatohepatitis trial: (DASH) randomized clinical trial to treat alcohol-associated hepatitis. *Contemp Clin Trials*. 2020; 96: 106094. DOI: 10.1016/j.cct.2020.106094.
 7. Fielding C.A., Jones G.W., McLoughlin R.M. et al. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. *Exp Mol Pathol*. 2017; 103(2): 137–40. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.08.005.
 8. French S.W., Mendoza A.S., Afifyan N. et al. The role of the IL-8 signaling pathway in the infiltration of granulocytes into the livers of patients with alcoholic hepatitis. *Exp Mol Pathol*. 2017; 103(2): 137–40. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.08.005.
 9. Iracheta-Vellve A., Petrasek J., Gyogyosi B. et al. Interleukin-1 inhibition facilitates recovery from liver injury and promotes regeneration of hepatocytes in alcoholic hepatitis in mice. *Liver Int*. 2017; 37(7): 968–73. DOI: 10.1111/liv.13430.
 10. Li Sh., Tan H.-Y., Wang N. et al. Recent Insights Into the Role of Immune Cells in Alcoholic Liver Disease. *Front. Immunol*. 2019; 10(1328): 1–15. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01328.
 11. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1426–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
 12. Neumann K., Schiller B., Tiegs G. NLRP3 Inflammasome and IL-33: Novel Players in Sterile Liver Inflammation. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19(9): 2732. <https://doi.org/10.3390/ijms19092732>.
 13. Peng Y., French B.A., Tillman B. et al. The inflammasome in alcoholic hepatitis: its relationship with Mallory-Denk body formation. *Exp Mol Pathol*. 2014; 97(2): 305–13. DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.08.006.
 14. Singal A.K., Kodali S., Vucovich L.A. et al. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016; 40(7): 1390–1402. DOI: 10.1111/acer.13108.
 15. Tilg H., Moschen A., Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2016; 64(3): 955–65. DOI: 10.1002/hep.28456.
 16. Wang H., Mehal W., Nagy L.E., Rotman Y. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. *Cell Mol Immunol*. 2021; 18(1): 73–91. DOI: 10.1038 / s41423-020-00579-3.
 17. Wang Zh., Li B., Jiang H. et al. IL-8 exacerbates alcohol-induced fatty liver disease via the Akt/HIF-1 α pathway in human IL-8-expressing mice. *Cytokine*. 2021; 138: 155402. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155402.

НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ ВЗРОСЛЫХ

© Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика 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: Юлия Александровна Фоминых — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета; профессор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: jaf@mail.ru

Поступила: 15.08.2021

Одобрена: 22.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. Цель исследования: оценка наличия нарушений микробиоты, степени их выраженности у больных целиакией взрослых, коррекция выявленных нарушений с помощью пробиотикотерапии. **Материалы и методы:** под наблюдением находилось 45 больных целиакией в возрасте от 16 до 62 лет. Всем пациентам проводились: стандартизированный опросник для выявления и уточнения характера жалоб, общеклинический минимум, исследование кала на дисбактериоз, психологическое обследование (определение уровней тревожности, невротизации, депрессии), оценка качества жизни с помощью опросника качества жизни по валидизированной шкале SF-36. Оценка наличия нарушений микробиоты и степени их выраженности проводилась по результатам анализа кала на дисбактериоз. Определение эффективности проведенной коррекции расстройств микробиоты кишечника с помощью средств для нормализации микрофлоры оценивалось по следующим показателям: по динамике субъективных клинических симптомов, по динамике данных анализа на дисбактериоз и результатов психологического обследования. Полученные данные обрабатывались статистически, проводился их анализ и сравнительный анализ. **Результаты.** При исследовании кала на дисбактериоз у больных целиакией выявлено значительное снижение показателей анаэробной и аэробной составляющей микрофлоры. На фоне пробиотикотерапии синбиотиком, в состав которого входили активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированная композиция пребиотических веществ, отмечалось значительное улучшение показателей как анаэробной флоры, так и аэробной составляющей микрофлоры, что было сопряжено с уменьшением выраженности клинических проявлений болевого абдоминального и диспепсического синдромов, улучшением консистенции стула, снижением уровней невротизации, тревоги и депрессии, повышением показателей физического и психологического компонентов здоровья. **Выводы.** У больных целиакией взрослых имеются выраженные расстройства качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки. Применение пробиотиков у данной категории оказывает положительное действие на купирование клинических симптомов, позволяет снизить уровни тревожности, невротизации и депрессии и улучшить показатели качества жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: целиакия; глютенная энтеропатия; микрофлора; коррекция.

INTESTINAL MICROBIOTA DISORDERS IN ADULTS WITH CELIAC DISEASE

© Yulia A. Fominykh^{1, 2}

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academicians 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: Yulia A. Fominykh — DMs, MD, PhD, Associate Professor of the Department of internal diseases of Dentistry Faculty; professor of the department faculty therapy named after professor V.A. Valdmana. E-mail: jaf@mail.ru

Received: 15.08.2021

Revised: 22.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. The aim: to assess the presence of microbiota disorders, the degree of their severity in adults with celiac disease, correction of the detected disorders using probiotic therapy. **Materials and methods:** 45 patients with celiac disease aged from 16 to 62 years were under observation. All patients underwent: standardized questioning to identify and clarify the nature of complaints, general clinical minimum, stool examination for dysbiosis, psychological examination (determination of levels of anxiety, neuroticism, depression), assessment of life quality using a quality of life questionnaire on a validated SF-36 scale. The assessment of the presence of microbiota disorders and the degree of their severity was carried out based on the results of fecal analysis for dysbiosis. Determination of the effectiveness of the correction of disorders of the intestinal microbiota with the help of means to normalize the microflora was evaluated by the following indicators: by the dynamics of subjective clinical symptoms, by the dynamics of the analysis data for dysbiosis and the results of psychological examination. The obtained data were processed statistically, their analysis and comparative analysis were carried out. **Results.** The study of feces for dysbiosis in patients with celiac disease revealed a significant decrease in the anaerobic and aerobic components of the microflora. Against the background of probiotic therapy with synbiotic, which included active living cells of lactobacilli and bifidobacteria and a balanced composition of prebiotic substances, there was a significant improvement in both the anaerobic flora and the aerobic component of the microflora, as well as a reduction in pain and dyspepsia, improved stool consistency, decreased levels of neuroticism, anxiety and depression, increased indicators of physical and psychological components of health.. **Conclusions.** Adults with celiac disease have pronounced dysbiotic disorders of the qualitative and quantitative composition of the colon microflora. The use of probiotics in this category has a positive effect on the relief of clinical symptoms, reduces the levels of anxiety, neuroticism and depression and improves the quality of life.

KEY WORDS: celiac disease; gluten enteropathy; microflora; correction.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время как за рубежом, так и в России значительно возрос интерес к проблеме синдрома мальабсорбции. В структуре его наследственных форм одно из первых мест занимает целиакия (глютеновая энтеропатия). В целом глютеновую энтеропатию можно определить как хроническое заболевание, связанное с непереносимостью определенных белковых цепей, обнаруживаемых в некоторых злаках, в результате чего возникает неспецифическое поражение тонкой кишки, деструкция ее ворсинок и развитие гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки [4, 6].

Мнение о целиакии как о редком заболевании в настоящее время изменилось в связи с совершенствованием методов диагностики и повышением уровня знаний врачей о заболевании. С другой стороны, большая частота встречаемости целиакии в популяции на данный момент связывается с увеличением содержания глютена в зерне в результате селекции по выведению новых сортов злаковых культур [5].

Симптомы целиакии полиморфны, что часто служит препятствием для установле-

ния правильного и своевременного диагноза. Принято выделять типичную и атипичные формы заболевания. Для клинической картины типичной формы целиакии характерно нарушение всасывания в тонкой кишке, проявляющееся стеатореей, диареей, полифекалией, гипопротеинемией и потерей массы тела. Атипичные формы целиакии характеризуются почти полным отсутствием типичных клинических симптомов, несмотря на выраженные нарушения слизистой оболочки тонкой кишки [11]. При правильной диагностике целиакии можно избежать грозных осложнений, таких как тяжелая гипотрофия, злокачественные новообразования кишечника, остеопороз, поражение центральной нервной системы.

Основным методом лечения больных целиакией является пожизненная диета с полным исключением всех продуктов, содержащих глютен — ячменя, овса, пшеницы, ржи. При строгом соблюдении аглютеновой диеты отмечается значительное улучшение состояния больных, уменьшение и исчезновение клинических проявлений болезни, восстановление нормальной морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки, что подтверждает несомненную связь заболевания с глютенем [1].

До настоящего времени недостаточно изученными остаются вопросы нарушения микробиоты кишечника у больных целиакией среди взрослого населения [7, 10]. По-видимому, дисбаланс микрофлоры толстой кишки является результатом нарушения пассажа химуса в условиях синдрома нарушенного всасывания [2, 9]. Возможно, что наличие кожных проявлений целиакии, различных аллергических реакций в виде крапивницы, дерматитов также связаны с существующим нарушением микробиоты из-за изменения активности лимфатических фолликулов кишечника, функция которых в условиях нарушений микробиоты страдает [3, 8]. Остается неясным качественный и количественный состав микрофлоры толстой кишки при целиакии, особенно при разных формах заболевания.

ДАННЫЕ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования

Целью настоящей работы явилась оценка наличия нарушений микробиоты, степени их выраженности у больных целиакией взрослых, коррекция выявленных нарушений с помощью пробиотикотерапии.

Задачи исследования

1. Оценить нарушения микробиоты и степень их выраженности у больных целиакией взрослых.

2. Выявить характер влияния препаратов, обладающих пре- и пробиотическим действием, на нарушение микрофлоры кишечника на примере комплексного синбиотика, содержащего два действующих начала: активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированную композицию пребиотических веществ, необходимых для осуществления физиологических процессов, поддержания гомеостаза организма (витамины: В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, Н, РР, С, Е; микроэлементы: Fe, Са, К, Na, Zn, Mg, Cu; органические кислоты; заменимые и незаменимые аминокислоты; гликопротеидный комплекс, входящий в состав клеточной стенки бактерий; ферменты).

3. Определить изменение социально-личностных характеристик больных: уровни тревожности, невротизации, депрессии, качества жизни больных целиакией взрослых на фоне проведенного лечения.

Материалы исследования

Под наблюдением находились 45 больных целиакией в возрасте от 16 до 62 лет (средний

возраст 31,6 года, соотношение мужчин:женщин — 18:27). Средний рост обследованных составил 165,8 см, масса тела — 52 кг, индекс массы тела — 18,5. У всех пациентов клинический диагноз глютенной энтеропатии был установлен ранее на основании данных клинического течения заболевания, морфометрического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, иммунологического исследования крови.

Методы исследования

Всем пациентам проводились: стандартизированный респрос для выявления и уточнения характера жалоб, общеклинический минимум, исследование кала на дисбактериоз. Психологическое обследование включало: определение уровня тревожности с помощью интегративного теста тревожности, разработанного в Психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева (Л.И. Вассерман, А.П. Бизюк, Б.В. Иовлев), невротизации с помощью опросника уровня невротизации, разработанного в Психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева (Б.В. Иовлев, Э.Б. Карпова, А.Я. Вукс), депрессии с помощью опросника уровня депрессии, адаптированного в НИИ им. Бехтерева Т.И. Балашовой, определение уровня качества жизни с помощью опросника качества жизни по шкале SF-36. Все описанные выше методики проводились до и после проведенной коррекции расстройств микробиоты кишечника с помощью синбиотика, в состав которого входили активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированная композиция пребиотических веществ. Препарат назначался по 15 мл 2 раза в день в первую половину дня через 20–30 мин после еды 2 недели и по 15 мл однократно вечером в течение 2 недель.

Оценка наличия нарушений микробиоты и степени их выраженности проводилась по результатам анализа кала на дисбактериоз. Определение эффективности проведенной коррекции расстройств микробиоты кишечника оценивалось по следующим показателям: по динамике субъективных клинических симптомов, по динамике данных анализа на дисбактериоз и результатов психологического обследования.

Полученные данные обрабатывались статистически, проводился их анализ и сравнительный анализ. Все исследуемые признаки для более точной обработки выражались в баллах: 0 баллов — признак отсутствует;

1 балл — признак выражен слабо; 2 балла — умеренно; 3 балла — значительно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика субъективных показателей

В группе наблюдения до лечения все больные предъявляли жалобы на боли в животе, из них у 54% боли возникали в собственно эпигастральной области, у 40% — в околопупочной области, и у 6% — в левом фланке. После проведенного лечения синбиотиком, содержащим лакто- и бифидобактерии и пребиотические вещества, в собственно эпигастральной области боли возникали лишь у 13%, в околопупочной — у 20%, боли в левом фланке купированы. Так, до лечения больные оценивали интенсивность болей по степени выраженно-

сти в среднем как 2,75 балла, после лечения — 0,89. Следует отметить, что интенсивность болевого синдрома уменьшилась: боли в околопупочной области стали меньше к середине лечения, к концу курса проводимой терапии наблюдалось снижение интенсивности болей в собственно эпигастральной области. У 40% больных абдоминальные боли уменьшились по продолжительности; уменьшилась частота диспептических явлений, урчание и вздутие живота.

Данные о динамике субъективных клинических проявлений представлены в таблице 1 и на рисунках 1, 2 и 3.

Согласно Бристольской шкале до лечения стул был определен как 7-й тип у 34% больных; 6-й тип отмечали 40% пациентов. После проведения четырехнедельной терапии изменилась консистенция стула: у 60% больных

Таблица 1

Динамика субъективных клинических проявлений на фоне проводимой терапии

Клинические симптомы	До лечения, %	На фоне терапии (2 недели), %	На фоне терапии (4 недели), %
Боль в животе	100	90	40
Боль в собственно эпигастральной области	54	54	13
Боль в околопупочной области	40	20	20
Боль в левом фланке	6	0	0
Изжога	60	60	40
Отрыжка	40	40	27
Тошнота	30	30	10
Горечь во рту	40	6,7	6,7
Урчание в животе	74	47	47
Вздутие живота	80	40	40

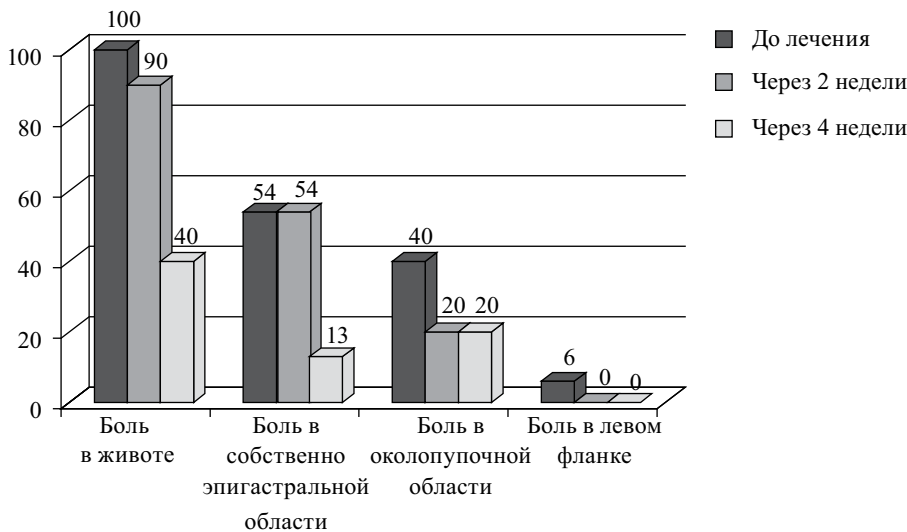


Рис. 1. Динамика болевого синдрома у больных глютеновой энтеропатией на фоне терапии синбиотиком

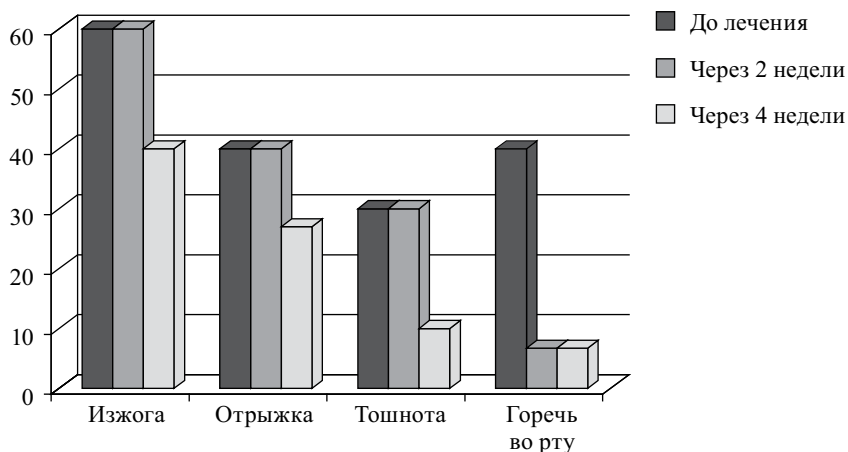


Рис. 2. Динамика синдрома желудочной диспепсии у больных целиакией взрослых до и после лечения синбиотиками

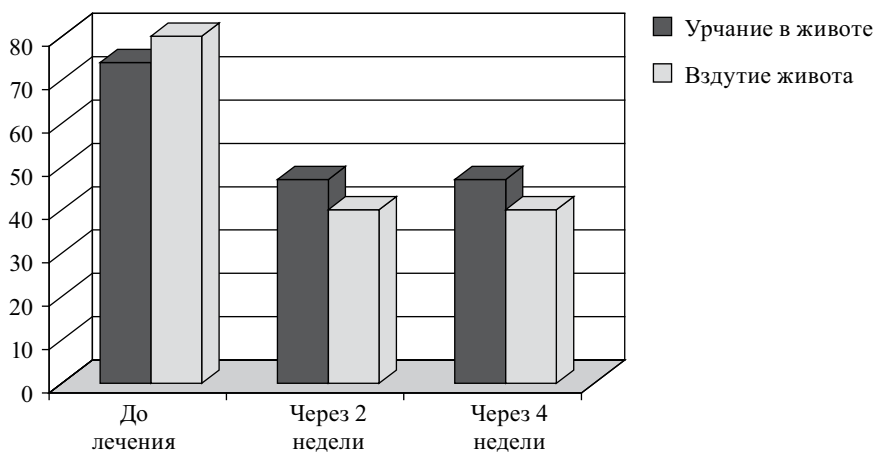


Рис. 3. Динамика синдрома кишечной диспепсии до и после лечения синбиотиками

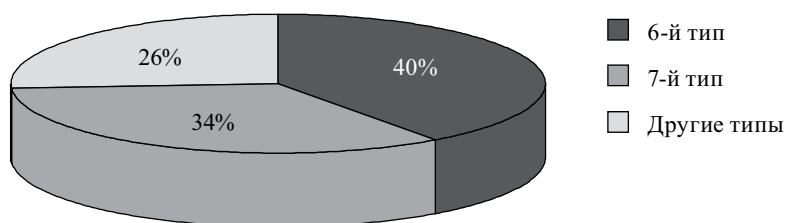


Рис. 4. Типы стула у больных целиакией до лечения

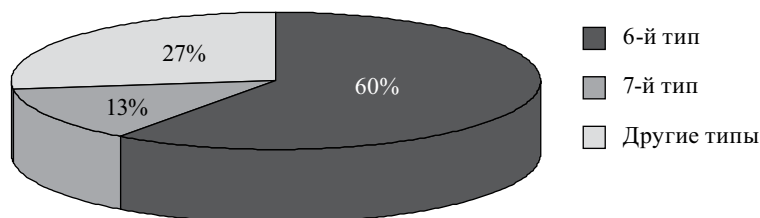


Рис. 5. Типы стула у больных целиакией через 4 недели лечения синбиотиком

стул определялся как 6-й тип, только у 13% сохранялся 7-й тип стула.

Данные о динамике распределения типов стула у больных целиакией взрослых до лечения и после проведения терапии синбиотиком, в состав которого входили активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированная композиция пребиотических веществ, представлены на рисунках 4 и 5.

Динамика биохимических показателей исследования крови

При изучении биохимических показателей крови до и после проводимой терапии у больных целиакией взрослых достоверных различий выявлено не было. Со стороны липидного обмена наблюдалась тенденция к снижению холестерина (до лечения — 4,02, после лечения — 3,9). Согласно литературным данным, препараты, содержащие микрофлору, обладают гиполипидным действием. В нашем исследовании подобного эффекта не наблюдалось: вероятно, это обусловлено наличием исходно невысоких показателей липидов крови у данной группы больных. Данные динамики показателей белкового, липидного и углеводного обмена у больных целиакией взрослых представлены на рисунках 6, 7 и 8.

Данные исследования качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки до и после лечения

Исследование анализа кала на дисбактериоз у больных целиакией позволило выявить выраженные изменения в составе микрофлоры толстой кишки, характеризующиеся значительным снижением показателей как

анаэробной, так и аэробной составляющей. У 100% больных количество бифидофлоры оказалось сниженным, у 90% пациентов количество бифидобактерий находилось на уровне 10^4 – 10^5 кл/г (при норме 10^8 – 10^9 кл/г), у 90% больных наблюдалось снижение бактериоидов. У 20% обследуемых в испражнениях до лечения не определялись бифидобактерии, у 26,6% больных не определялись бактериоиды. Лактобактерии были ниже нормальных значений у 86,7% пациентов, у 13,3% больных лактобактерии в кале отсутствовали. Выраженные изменения наблюдались в качественном и количественном составе *E. coli*. Практически у 50% пациентов не определялась кишечная палочка с нормальными ферментативными свойствами, у 40% больных ее количество было значительно снижено, только у 13% пациентов количество кишечной палочки было достаточным (10^7 кл/г). 60% всего количества *E. coli* составили эшерихии с измененными ферментативными свойствами (в норме не более 10%). Отмечалось увеличение количества клостридий у 33% больных, у 13,3% количество клостридий достигало 10^8 .

На фоне приема синбиотика отмечалось значительное улучшение показателей как анаэробной флоры, так и аэробной составляющей. Так, было выявлено увеличение бифидобактерий у 80% пациентов, бактериоиды увеличились у 67%; улучшились показатели *E. coli* — увеличение количества эшерихий с нормальной ферментативной активностью наблюдалось у 60% больных. У больных процент кишечной палочки с измененными свойствами снизился с 60 до 40%, общее же количество *E. coli* с измененными свойствами увеличилось за счет пациентов, у которых

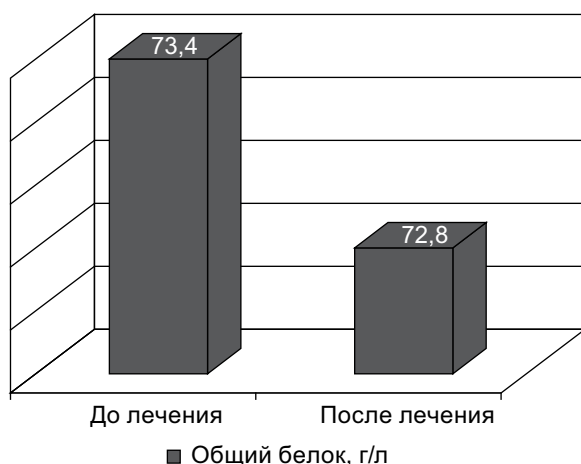


Рис. 6. Показатели белкового обмена после лечения синбиотиком

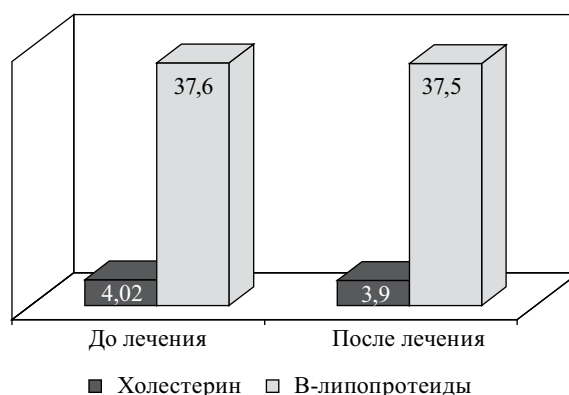


Рис. 7. Показатели липидного обмена у больных целиакией взрослых на фоне проведенного лечения

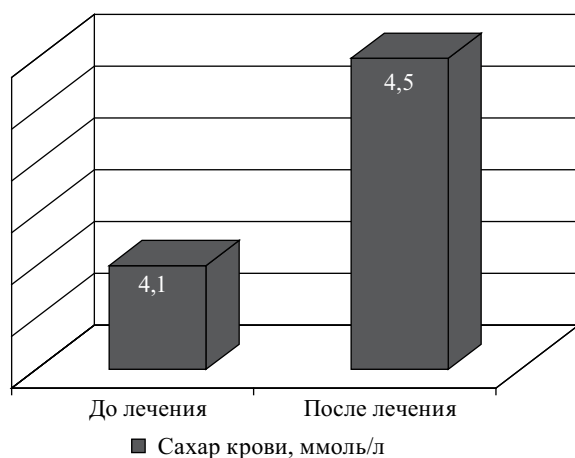


Рис. 8. Показатели углеводного обмена после лечения синбиотиками

E. coli с нормальными свойствами не определялась. Лактобактерии после лечения присутствовали в фекалиях у всех больных, у 86,6% пациентов их количество увеличилось. После лечения уменьшилось на 62,5% количество гемолитических организмов, на 50% снизилось количество колоний всех видов стафилококка и на 40% уменьшилось количество клостридий.

Данные о составе микрофлоры толстой кишки у больных целиакией до и после терапии синбиотиком представлены в таблице 2 и на рисунке 9 (представлены средние значения $-lg$ КОЕ/г фекалий).

Динамика показателей психоэмоциональной сферы

В проведенном исследовании оценивались уровни тревожности, невротизации, депрессии на фоне проводимой терапии.

До лечения было выявлено повышение уровней личностной и ситуационной тревожности у 80 и 60% пациентов соответственно. На фоне пробиотикотерапии снизились показатели уровней общей личностной и ситуационной тревожности, эмоционального дискомфорта, фобического компонента, социальной защиты. Показатели астенического компонента и оценка перспективы остались без изменений. Данные динамики показателей личностной и ситуационной тревожности и их составляющих представлены в таблице 3 и на рисунках 10 и 11.

Показатель уровня невротизации у больных глютенной энтеропатией до терапии был повышен у 74% больных, причем у 20%

Таблица 2

Изменение показателей состава микрофлоры толстой кишки

Название группы микроорганизмов	Количество больных с измененным показателем до лечения	Изменение показателя после лечения (количество больных (%); процент указан от количества измененных показателей)		
		Повышение количества	Снижение количества	Показатель не изменился
Бифидумбактерии	15 (100%)	12 (80%)	2 (13.4%)	1 (6,7%)
Лактобактерии	15(100%)	13(86,6%)	1(6,7%)	1 (6,7%)
Бактероиды	14 (93,4%)	10 (72%)	2 (14%)	2 (14%)
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	13 (86,6%)	9 (69%)	3 (23%)	1(7%)
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	11 (73,3%)	7 (64%)	4 (36%)	0
Энтерококки	14 (93,4%)	2 (14%)	12 (86%)	0
Гемолитические микроорганизмы	8(53%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	2(25%)
Условно-патогенные бактерии	5 (33%)	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
<i>Staph. aureus</i>	4 (26,6%)	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)
<i>Staph. saprophyticus, epidermalis</i>	4 (26,6%)	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)
Грибы рода <i>Candida</i>	0	0	0	0
Клостридии	5 (33%)	1(20%)	2(40%)	2 (40%)

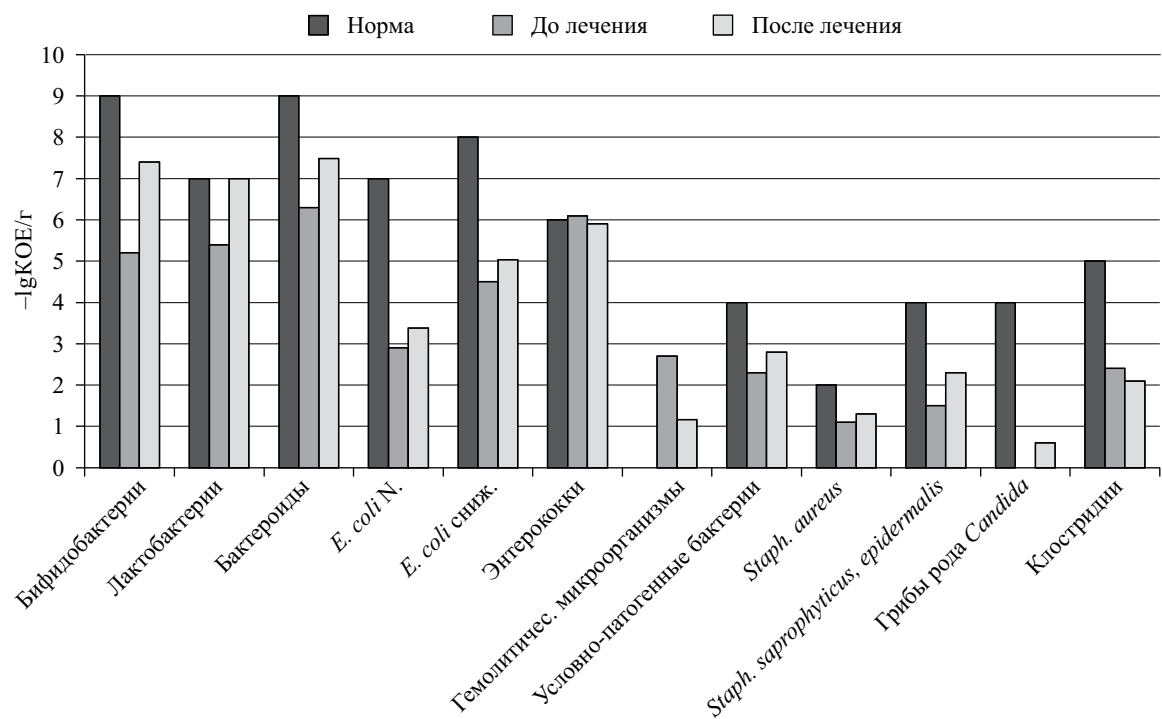


Рис. 9. Изменение состава микрофлоры толстой кишки после проведенного лечения синбиотиками

Таблица 3

Динамика уровня повышенной личностной и ситуационной тревожности после проведенного лечения синбиотиком

Показатели	Больные до лечения, %	Больные после лечение, %
Личностная тревожность		
Общая	80	60
Эмоциональный дискомфорт	80	7
Астенический компонент	74	74
Фобический компонент	60	54
Оценка перспективы	74	74
Социальная защита	20	7
Ситуационная тревожность		
Общая	60	40
Эмоциональный дискомфорт	20	0
Астенический компонент	60	54
Фобический компонент	34	20
Оценка перспективы	40	34
Социальная защита	20	7

был повышен умеренно, у 34% — высоко, а у 20% — очень высоко. После лечения остался повышенным, но у 20% повышен умеренно, у 34% — высоко. Данные динамики уровня невротизации у больных глютеновой энтеропатией на фоне лечения представлены на рисунке 12.

Показатель уровня депрессии у больных целиакией взрослых до лечения синбиотиком был повышен у 74%, причем умеренная степень депрессии выявлялась у 40%, легкая — у 34%. После проведенной терапии умеренная степень депрессии наблюдалась у 7%, легкая — у 40%. Данные динамики уровня

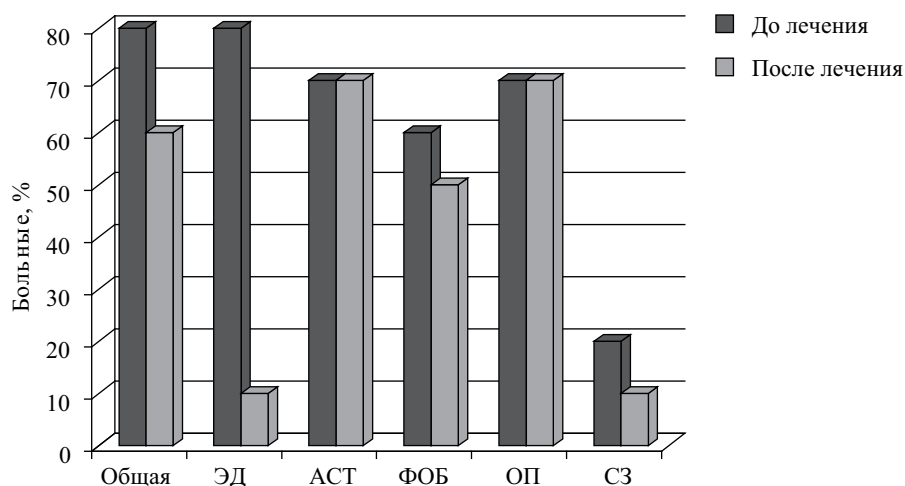


Рис. 10. Динамика уровня личностной тревожности у больных целиакией до и после лечения

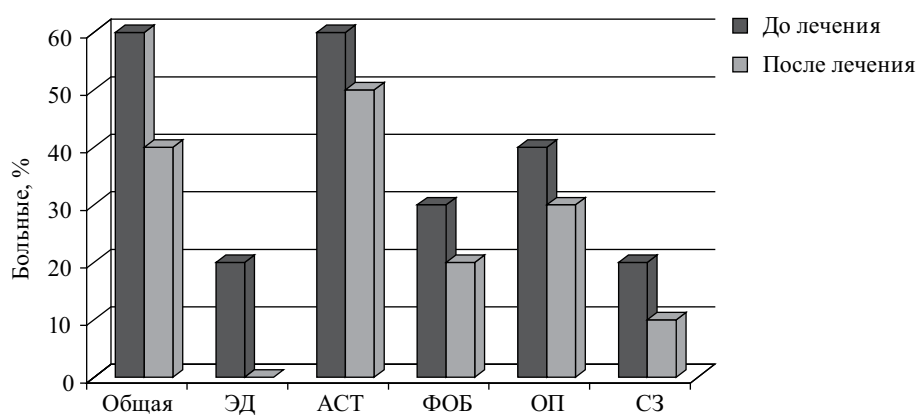


Рис. 11. Динамика уровня ситуационной тревожности на фоне пробиотикотерапии

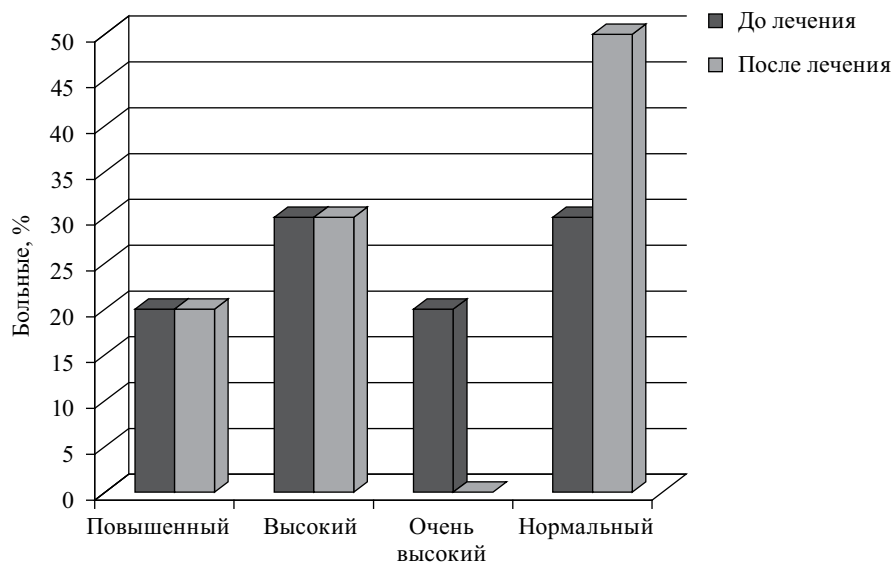


Рис. 12. Динамика уровня невротизации у больных целиакией взрослых до и после лечения

депрессии до и после лечения представлены на рисунках 13 и 14.

Как следует из описанных выше данных, у всех больных целиакией взрослых, находящихся под наблюдением, были выявлены изменения психоэмоционального статуса, причем наиболее выраженные изменения касались показателя тревожности. Данный показатель был повышен у 80%

больных, менее — невротизации и депрессии — у 74% больных соответственно. На фоне пробиотикотерапии синбиотиком, в состав которого входили активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированная композиция пребиотических веществ, отмечались положительные изменения в виде снижения уровней этих показателей.

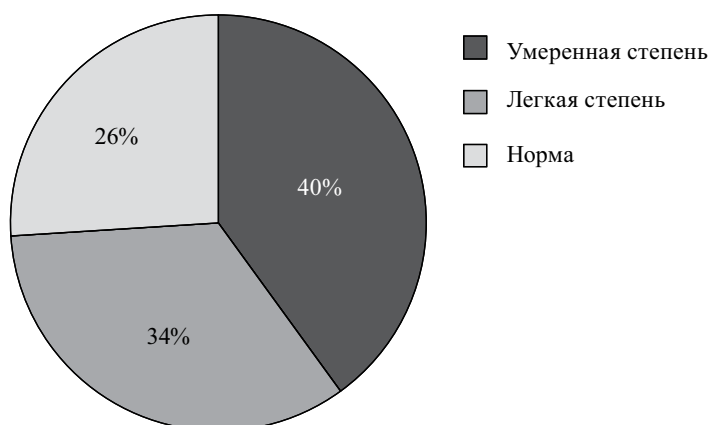


Рис. 13. Распределение степеней депрессии у больных целиакией до лечения

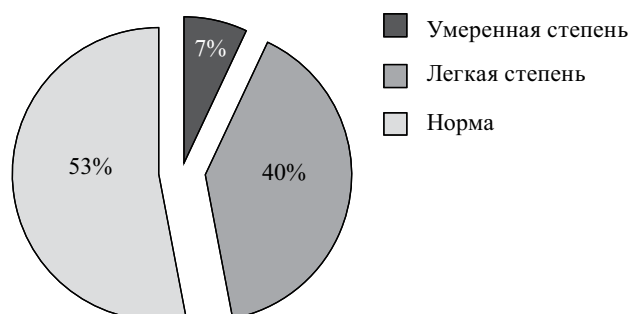


Рис. 14. Распределение степеней депрессии после лечения

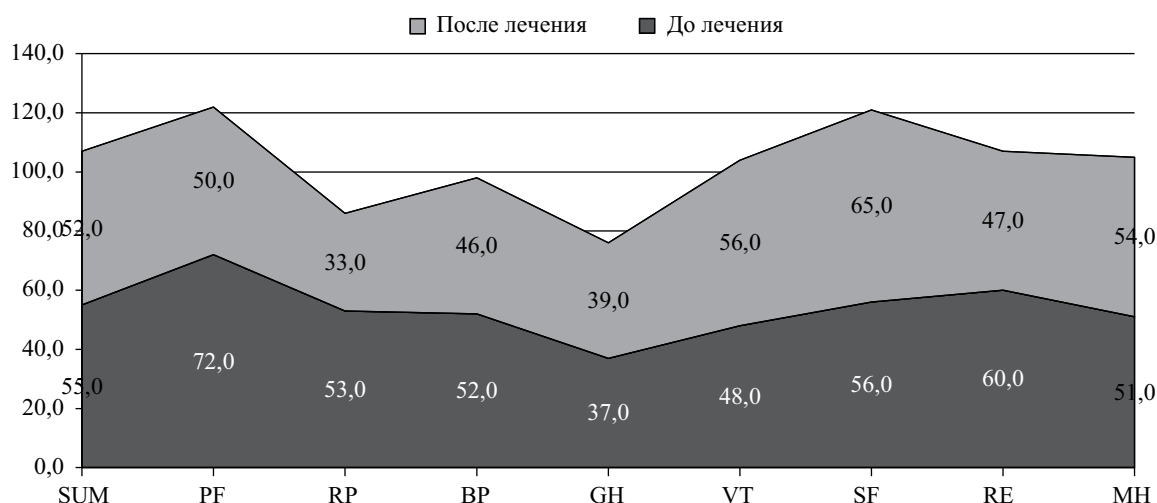


Рис. 15. Динамика качества жизни у больных целиакией взрослых на фоне лечения синбиотиками

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Уровень качества жизни оценивался по шкале SF-36 и уровню самооценки качества жизни. До лечения у 100% пациентов отмечалось незначительно выраженное снижение показателей, характеризующих физический компонент здоровья и умеренно выраженное снижение психологического компонента здоровья. На фоне терапии синбиотиком улучшились показатели качества жизни, характеризующие физический компонент здоровья: повысились показатели, характеризующие ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, показатели общего состояния здоровья. Улучшились показатели, характеризующие психологический компонент здоровья: повысились показатели жизненной активности и социального функционирования, психическое здоровье. Результаты исследования представлены на рисунке 15.

ВЫВОДЫ

1. У больных целиакией взрослых имеются выраженные расстройства качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки.

2. Пробиотическая терапия препаратом, в состав которого входят активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий, оказывает положительное действие на купирование клинических симптомов у больных целиакией взрослых.

3. На фоне терапии синбиотиком, содержащим активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированную композицию пребиотических веществ, улучшается состояние кишечного микробиоценоза, что позволяет использовать средства, имеющие сходный состав, для коррекции нарушений микробиоты у больных целиакией взрослых.

4. На фоне пробиотикотерапии у больных глютеневой энтеропатией отмечаются положительные изменения в психоэмоциональной сфере: снижаются уровни общей личностной и ситуационной тревожности, невротизации и депрессии, улучшаются показатели качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что у больных глютеневой энтеропатией взрослых имеются выраженные изменения кли-

нических показателей, состава кишечного микробиоценоза, качества жизни и нарушения психоэмоциональной сферы. Пробиотический препарат, в состав которого входят активные живые клетки лактобактерий и бифидобактерий и сбалансированная композиция пребиотических веществ, может быть рекомендован для включения в схему комплексной терапии больных целиакией, что обусловлено выраженным положительным влиянием на клиническое течение заболевания, корректирующим воздействием на нарушения микробиоты кишечника, нормализующим влиянием на психоэмоциональную сферу и качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998.
2. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. и др. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(1): 6–16.
3. Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И. и др. Оценка качества жизни больного в медицине. *Клиническая медицина*. 2000; 8(2): 10–3.
4. Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Ревнова М.О. и др. Желудок как орган-мишень целиакии. *Педиатр*. 2018; 9(4): 64–72. DOI: 10.17816/PED9464-72.
5. Ревнова М.О. Целиакия. Методические рекомендации. СПб.: Педиатрическая медицинская академия; 2005.
6. Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Авалуева Е.Б. и др. Современные подходы и перспективы в лечении целиакии. *ФАРМиндекс: Практик*. 2005; 9: 44–8.
7. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
8. Успенский Ю.П., Захаренко С.М., Фоминых Ю.А. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013; 2: 054–064.
9. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Полюшкин С.В. Пробиотики и их место в современном мире. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30(3): 24–35.
10. Шантырь И.И., Родионов Г.Г., Фоминых Ю.А. и др. Состояние микробиоты кишечника и параметры оксидативного стресса у пациентов с метаболическим синдромом. *Экология человека*. 2019; 6: 23–9.

11. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Целиакия: Глютен-чувствительная энтеропатия, идиопатическая стеаторея, нетропическая спру. Практикующий врач. 2002; 1: 8–11.

REFERENCE

1. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika. [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. Moskva: Triada-KH Publ.; 1998. (in Russian).
2. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M. i dr. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskiy sindrom: patogeneticheskiye paralleli. [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. University Therapeutic Journal. 2020; 2(1): 6–16. (in Russian).
3. Novik A.A., Matveyev S.A., Ionova T.I. i dr. Otsenka kachestva zhizni bol'nogo v meditsine. [Assessment of the patient's quality of life in medicine]. Klinicheskaya meditsina. 2000; 8(2): 10–3. (in Russian).
4. Novikova V.P., Shapovalova N.S., Revnova M.O. i dr. Zheludok kak organ-mishen' tseliakii. [Stomach as a target organ for celiac disease]. Pediatr 2018; 9(4): 64–72. DOI: 10.17816/PED9464-72. (in Russian).
5. Revnova M.O. Tseliakiya. [Celiac]. Metodicheskiye rekomendatsii. Sankt-Peterburg: Pediatricheskaya meditsinskaya akademiya; 2005. (in Russian).
6. Tkachenko Ye.I., Oreshko L.S., Avaluyeva Ye.B. i dr. Sovremennyye podkhody i perspektivy v lechenii tseliakii. [Modern approaches and perspectives in the treatment of celiac disease]. FARMindeks: Praktik. 2005; 9: 44–8. (in Russian).
7. Tkachenko Ye.I., Uspenskiy Yu.P. Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka. [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2006. (in Russian).
8. Uspenskiy Yu.P., Zakharenko S.M., Fominykh Yu.A. Perspektivy ispol'zovaniya mul'tividovykh probiotikov dlya profilaktiki razvitiya antibiotik-assotsirovannoy diarei. [Prospects for the use of multi-species probiotics for the prevention of the development of antibiotic-associated diarrhea]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2013; 2: 054–064. (in Russian).
9. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Polyushkin S.V. Probiotiki i ikh mesto v sovremennom mire. [Probiotics and their place in the modern world]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020; 30(3): 24–35. (in Russian).
10. Shantyr' I.I., Rodionov G.G., Fominykh Yu.A. i dr. Sostoyaniye mikrobioty kishechnika i parametry oksidativnogo stressa u patsiyentov s metabolicheskim sindromom. [The state of the intestinal microbiota and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome]. Ekologiya cheloveka. 2019; 6: 23–9. (in Russian).
11. Yakovenko E.P., Grigor'yev P.Ya. Tseliakiya: Glyutenchuvstvitel'naya enteropatiya, idiopaticheskaya steatoreya, netropicheskaya spru. [Celiac disease: Gluten-sensitive enteropathy, idiopathic steatorrhea, non-tropical sprue]. Praktikuyushchiy vrach. 2002; 1: 8–11. (in Russian).

ИННЕРВАЦИЯ СОСУДОВ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ В НОРМЕ И ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

© Леонид Алексеевич Шиленко^{1, 2}, Захар Ильич Чепурной²,
Малик Велибалаевич Маметов², Александр Владимирович Воротилов¹,
Алёна Алексеевна Мухина², Алексей Алексеевич Шиленко⁴,
Дарья Дмитриевна Ваулина¹, Сергей Сергеевич Смирнов^{1, 2},
Андрей Александрович Карпов^{1, 3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова.
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет.
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

⁴ Национальный исследовательский университет ИТМО. 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49, лит. А

Контактная информация: Андрей Александрович Карпов — к.м.н., врач-кардиолог, заведующий НИЛ патологии малого круга кровообращения. E-mail: karpovmed@gmail.com

Поступила: 22.06.2021

Одобрена: 18.10.2021

Принята к печати: 10.12.2021

РЕЗЮМЕ. Сосудистое русло легких иннервировано тремя типами нервных волокон: симпатическими, парасимпатическими и чувствительными. По сравнению с другими органами плотность иннервации и реактивность к вазоактивным веществам нейронального происхождения является максимальной в крупных сосудах и снижается к периферии. Отмечаются существенные видовые особенности иннервации сосудов малого круга кровообращения. Так, у лабораторных грызунов (крыс и мышей) симпатические и парасимпатические эфферентные периваскулярные аксоны едва достигают ворот легкого, в то время как у человека эта иннервация распространяется на мелкие внутрилегочные сосуды. Наиболее дистальные артериолы, такие как интраацинарные артериолы, лишены иннервации. Значительная роль в реализации эффектов вегетативной нервной системы на тонус сосудов легких отводится сочетанному действию нейротрансмиттеров. Основная физиологическая роль иннервации легочных сосудов вегетативными и чувствительными нервными волокнами заключается в выраженной трофической активности. Изменения вегетативной иннервации сосудов легких играют важную роль в механизмах формирования легочной гипертензии различного происхождения, а именно: легочной гипертензии на фоне гипоксии, первичной артериальной легочной гипертензии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. В последние годы появляются данные об участии вегетативной нервной системы в процессе ремоделирования сосудов малого круга кровообращения при патологии различного генеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: малый круг кровообращения; симпатическая нервная система; парасимпатическая нервная система; легочная гипертензия; ремоделирование.

INNERVATION OF PULMONARY VESSELS IN HEALTHY STATE AND IN PULMONARY HYPERTENSION

© Leonid A. Shilenko^{1, 2}, Zakhar I. Chepurnoy², Malik V. Mametov², Alexander V. Vorotilov¹,
Alena A. Mukhina², Alexey A. Shilenko⁴, Dariya D. Vaulina¹, Sergey S. Smirnov^{1, 2},
Andrei A. Karpov^{1, 3}

¹ V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, Saint-Petersburg, ul. Akkuratova, 2

² First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

³ Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. 197376, Saint-Petersburg, Professor Popov str., 14, lit. A

⁴ ITMO University. 197101, Saint-Petersburg, Kronverksky pr., 49, lit. A

Contact information: Andrei A. Karpov — MD, PhD, Cardiologist, Head of the Research Laboratory of Pathology of the Lesser Circulation. E-mail: karpovmed@gmail.com

Received: 22.06.2021

Revised: 18.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. The vascular bed of the lungs is innervated by three types of nerve fibers: sympathetic, parasympathetic and sensitive. Compared to other organs, the density of innervation and reactivity to vasoactive substances of neuronal origin is maximal in large vessels and decreases towards the periphery. Significant specific features of the innervation of the vessels of the pulmonary circulation are noted. Thus, in laboratory rodents (rats and mice), sympathetic and parasympathetic efferent perivascular axons barely reach the hilum of the lung, while in humans this innervation extends to small intrapulmonary vessels. The most distal arterioles, such as intraacinar arterioles, are devoid of innervation. A significant role in the realization of the effects of the autonomic nervous system on pulmonary vascular tone is attributed to the combined action of neurotransmitters. The main physiological role of the innervation of the pulmonary vessels by vegetative and sensory nerve fibers is expressed trophic activity. Changes in the autonomic innervation of the vessels of the lungs play an important role in the mechanisms of the formation of pulmonary hypertension of various origins, namely, pulmonary hypertension against the background of hypoxia, primary arterial pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In recent years, data have appeared on the participation of the autonomic nervous system in the process of remodeling of the vessels of the pulmonary circulation in pathologies of various origins.

KEY WORDS: sympathetic nervous system; parasympathetic nervous system; pulmonary hypertension; remodeling.

ВВЕДЕНИЕ

Вегетативная нервная система играет важную роль в регуляции органного кровообращения. Наиболее общие закономерности вегетативной иннервации сосудов являются общими для различных органов и анатомических областей. Однако существуют и значительные регионарные отличия вегетативного контроля функции сосудов, реализующиеся в том, что каждый орган и даже каждый сосудистый сегмент внутри него получает определенные типы нервных волокон со специфической рефлекторной активностью, коктейлем нейротрансмиттеров, а также составом рецепторов к ним на клетках-мишенях.

Легочные сосуды иннервируются вегетативными (симпатическими и парасимпатическими) и сенсорными нервными волокнами. Эти основные классы нервных волокон могут быть далее подразделены на отдельные субпопуляции, описанные в настоящем обзоре. Отличаются и анатомические характеристики строения стенки легочных сосудов. Так, например, особенностью легочных вен является наличие «муфт» из кардиомиоцитов, гистогенетически относя-

щихся к миокарду левого предсердия. У некоторых животных этот венозный слой миокарда простирается глубоко в легкие [27].

Данная зона нередко является анатомическим субстратом для возникновения эктопического возбуждения, ведущего к фибрилляции предсердий. В связи с этим изучению особенностей богатой иннервации устьев легочных вен в настоящее время уделяется особое внимание в контексте понимания патогенеза сердечных аритмий [59].

В настоящем обзоре рассматриваются вопросы нейрогенной регуляции перфузии легких, в частности, в ответ на альвеолярную или артериальную гипоксию, а также роли вегетативной нервной системы в remodelировании сосудистого русла при первичной артериальной легочной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

СИМПАТИЧЕСКАЯ ИННЕРВАЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ. АНАТОМИЯ И НЕЙРОХИМИЧЕСКОЕ КОДИРОВАНИЕ

Легочная ткань получает аксоны от основных симпатических нейронов, находящихся в среднем и нижнем шейных и пяти верхних

грудных ганглиях, включая звездчатый ганглий. Главной мишенью для симпатических влияний в легких при этом является сосудистая сеть. Подавляющее большинство постганглионарных симпатических окончаний в легких вырабатывают и выделяют норадреналин. Соответственно, все имеющиеся гистохимические данные о распределении «симпатических» аксонов вдоль легочного сосудистого дерева на самом деле основаны на демонстрации наличия в нервных терминалях либо самого норадреналина, либо синтезирующих его ферментов. Тем не менее ретроградное отслеживание нервных волокон с помощью флуоресцентной метки из легких морской свинки позволило идентифицировать небольшую популяцию симпатических нейронов, не являющихся катехоламинергическими [35].

В настоящее время не решено, иннервируют ли эти некатехоламинергические симпатические нейроны кровеносные сосуды, дыхательные пути или другие мишени в легких. С другой стороны, синтез катехоламинов не ограничивается исключительно симпатическими нейронами: некоторые нейроны внутрилегочных парасимпатических ганглиев также экспрессируют ферменты, необходимые для синтеза катехоламинов [4]. Это объясняет тот факт, что легочные артерии в ретрансплантированных легких собаки, в которых сохраняют жизнеспособность только внутрилегочные парасимпатические нейроны, тем не менее получают адренергические нервные влияния [6]. Эти аспекты необходимо принимать во внимание при интерпретации данных о распределении «симпатических» аксонов вдоль легочного сосудистого русла. Следовательно, общие выводы, представленные ниже, также согласуются с функциональными исследованиями с использованием электростимуляции симпатических нервов или эквивалентных подходов.

Как для человека, так и для большинства млекопитающих характерна наибольшая плотность симпатической норадренергической иннервации в крупных внелегочных и прикорневых легочных артериях и венах, которая постепенно снижается к периферии [17, 23]. Эта закономерность резко контрастирует со многими другими органами, в которых максимальная плотность вазомоторной симпатической иннервации обнаруживается на уровне мельчайших артериол [55].

Степень проникновения симпатических норадренергических аксонов в легкие явля-

ется видоспецифической. У морских свинок, кроликов, овец, кошек, собак и людей иннервируются мелкие артерии диаметром до 50 мкм [17, 23], в то время как у крыс, мышей и ежей норадренергическая иннервация прекращается вскоре после входа сосуда в ворота легких [17]. При этом мельчайшие интраацинарные артерии не иннервируются симпатическими волокнами ни у одного из известных видов млекопитающих.

Стимуляция симпатических нервов приводит к увеличению сопротивления легочных сосудов, что опосредуется норадреналином через α -адренорецепторы, в первую очередь подтипа α_1 , локализованные на мембране гладкомышечных клеток.

Норадренергические симпатические аксоны представляют собой неоднородную группу. Наличие более чем одного нейротрансммиттера является скорее правилом, чем исключением, и функционально различные субпопуляции нейронов часто различаются по комбинации нейротрансмиттеров, которые в них синтезируются. Так, АТФ депонируется и высвобождается из симпатических окончаний вместе с норадреналином [8]. Кроме того, симпатические нейроны могут синтезировать и выделять определенные нейропептиды, наиболее распространенным из которых является нейропептид Y (NPY) [2]. Такое множество нейротрансмиттеров, высвобождаемых из одного нервного окончания, объясняет, почему фармакологическая блокада «классического» нейротрансммиттера норадреналина сама по себе не отменяет всех эффектов, вызванных стимуляцией нерва. Пуринергические, пептидергические, NO-зависимые и другие эффекты также сохраняются после дополнительно подавления холинергической передачи.

В нервных терминалях нейропептиды депонируются в крупных везикулах (приблизительно 90 нм в диаметре) с плотной сердцевиной, которые отличаются от меньших (45 нм) синаптических везикул, содержащих норадреналин. Это позволяет дифференцированно высвобождать нейротрансмиттеры из одной и той же терминали, поскольку экзоцитоз крупных везикул, содержащих нейропептиды, требует высокочастотной стимуляции, тогда как содержимое мелких везикул высвобождается при гораздо более низких частотах стимуляции [11]. Следовательно, спектр эффектов, вызываемых одной терминалью, может зависеть от частоты ее стимуляции.

Обширная сеть норадренергических и NPY-содержащих волокон была отмечена во-

круг легочных артерий нескольких видов животных, но только в нескольких исследованиях для оценки степени колокализации использовались методы двойной метки. У морских свинок практически все норадренергические волокна, иннервирующие легочные артерии и вены, содержат NPY и, кроме того, динорфин, нейропептид семейства опиоидов [35]. В этом аспекте иннервация легочных сосудов заметно отличается от иннервации артерий кожи у того же вида, где симпатическими аксонами секретируются три различных комбинации норадреналина, NPY и динорфина попарно. Каждая из этих популяций ограничена определенным сегментом артериального дерева кожи [20]. Тем не менее норадренергические и NPY-содержащие волокна в легких также не соответствуют соотношению 1:1, так как существует небольшая популяция аксонов, иннервирующих легочные артерии и вены морской свинки, которые содержат NPY плюс вазоактивный интестинальный пептид (VIP), но не норадреналин [35].

ВЛИЯНИЕ НА ТОНУС СОСУДОВ

Поскольку давление в легочной артерии в норме при том же объемном потоке составляет лишь 20% от давления в аорте, сосудистый бассейн легочной артерии представляет собой систему низкого давления и низкого сопротивления. Симпатическая норадренергическая иннервация участвует в поддержании базального тонуса легочных сосудов, о чем свидетельствует снижение легочного сосудистого сопротивления после хирургической симпатэктомии или блокады α -адренорецепторов. Не только плотность иннервации, но и реактивность сосудов на нейротрансмиттеры изменяется на протяжении сосудистого дерева.

Норадренергические эффекты снижаются одновременно с уменьшением диаметра артерии, и короткая вазоспастическая реакция, опосредованная α_1 -адренорецепторами, может наблюдаться только во внелегочных сегментах легочной артерии [31]. В экспериментах на изолированном легком свиньи NPY вызывает сокращение легочных артерий [38], тогда как сокращение изолированных экстра- и внутрилегочных артерий кролика, вызванное электростимуляцией нервных окончаний, не зависит от NPY [31]. Во внутри- и внелегочных артериях кролика электрическая стимуляция вызывает медленное сокращение, которое сохраняется в условиях блокады α_1 -адренорецептора и Y_1 -рецептора NPY. Бо-

лее того, это сокращение реализуется и при устранении влияния таких веществ, как АТФ, ацетилхолин, ангиотензин II и эндотелин-1. Это может быть связано с действием еще не идентифицированного нейротрансмиттера из симпатических или других нервных окончаний [31]. Очевидно, эти данные указывают на необходимость дальнейших исследований, направленных на выяснение нейрохимического профиля периваскулярных аксонов легких.

Симпатические норадренергические нервные волокна рефлекторно активируются при растяжении легочного ствола [33] или проксимальных сегментов дыхательных путей (стенки трахеи, гортани, глотки) [5]. Ответ на низкое парциальное давление кислорода в артериях большого круга кровообращения обусловлен активацией хеморецепторов каротидных и аортальных телец и затрагивает как симпатические, так и вагусные эфференты [57]. Выраженное увеличение тонуса сосудов, опосредованное возрастанием симпатических влияний в результате активации хеморефлекса, происходит при таких условиях, как кратковременное воздействие холода, физическая нагрузка и гипоксия [57]. Последствиями такого повышения тонуса сосудистой стенки являются снижение емкости легочной артерии и увеличение постнагрузки на правый желудочек, которые рассматриваются в качестве важных предикторов клинических исходов у пациентов с легочной артериальной гипертензией [28, 37].

Важно отметить, что индуцированную гипоксией симпатическую констрикцию крупных ветвей легочной артерии следует отличать от феномена гипоксической легочной вазоконстрикции, которая возникает в мелких ветвях легочной артерии в ответ на снижение концентрации кислорода в альвеолах. Эта местная сосудистая реакция, часто называемая рефлексом фон Эйлера–Лильестранда, служит для обеспечения постоянства вентилиционно-перфузионного отношения путем перемещения крови из плохо вентилируемых зон легких в хорошо вентилируемые, тем самым улучшая сатурацию артериальной крови кислородом. Механизм этого рефлекса до конца не раскрыт. Вазоспазм при рефлексе фон Эйлера–Лильестранда происходит как на уровне интраацинарных артерий, в которых отсутствует иннервация [47, 58], так и в более проксимальных участках сосудистого дерева, где включаются другие механизмы [15, 64]. Несмотря на разнообразные механизмы сосудистой реакции в разных участках сосудисто-

го русла при этом рефлексе, итоговый ответ представляется универсальным.

Хирургическая и химическая (воздействие 6-гидроксидофамином) симпатэктомии не влияют на повышение легочного сосудистого сопротивления в ответ на альвеолярную гипоксию у собак, демонстрируя независимость местной гипоксической вазоконстрикции от симпатической иннервации [57, 60]. Соответственно, двусторонняя хирургическая симпатэктомия обычно хорошо переносится большинством пациентов, хотя сообщалось о случаях ортодезоксии (или постуральной гипоксемии), которая объяснялась сочетанием коллапса легких и ослабления гипоксической легочной вазоконстрикции [61].

Особую роль симпатическая нервная система играет у пациентов с легочной гипертензией. Так, у пациентов с легочной артериальной гипертензией была выявлена связь с неблагоприятным прогнозом при повышенной активности симпатической нервной системы в сочетании со сниженной активностью парасимпатической нервной системы и сниженной чувствительностью барорефлекса [44, 62].

Противоположные результаты были получены в клиническом исследовании G. Roncato и соавт. [51], в котором исследовалась связь симпатовагального баланса с результатами кардиореспираторного теста и теста 6-минутной ходьбы. В качестве основного критерия для оценки использовался баланс медленного и быстрого звеньев общего спектра вариабельности сердечного ритма (LF/HF соотношение). В исследовании было продемонстрировано, что увеличение симпатических влияний напрямую коррелировало с пиковым потреблением кислорода и дистанцией 6-минутной ходьбы. Учитывая небольшой размер исследуемой группы пациентов и ее значительную неоднородность, полученные данные требуют дальнейшего уточнения.

Кроме того, следует отметить, что не все исследователи считают достаточным использование соотношения LF/HF для достоверного суждения о симпатовагальном балансе [63]. В работе H.J. Vogaard и соавт. применение карведилола (неселективный блокатор α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторов) в экспериментальных моделях легочной артериальной гипертензии приводило к улучшению систолической функции правого желудочка и уменьшению выраженности его ремоделирования, как и ремоделирования артерий малого круга кровообращения [7].

Похожие данные получены при использовании других неселективных блокаторов α - и β -адренорецепторов — буциндолола [36], артоинолола [29]. Блокирование звездчатого ганглия у крыс с экспериментальной легочной артериальной гипертензией приводило к подавлению симпатической иннервации малого круга кровообращения, на фоне которого отмечалось уменьшение выраженности легочной гипертензии, ремоделирования правого желудочка и артерий малого круга кровообращения, а также повышение активности эндотелиальной синтазы оксида азота [46].

ТРОФИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ АВТОНОМНЫХ НЕРВОВ И ИХ РОЛЬ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СОСУДОВ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Реакция легочных сосудов на гипоксию может реализоваться в виде двух основных сценариев. В первом случае, при возникновении локальной альвеолярной гипоксии, например при закупорке приводящего бронха слизью формировании ателектаза, активируется классический, независимый от нервов рефлекс фон Эйлера–Лильестранда, приводящий к перераспределению легочного кровотока в пользу нормально вентилируемых отделов легкого.

Во втором случае, при развитии глобальной гипоксии, например в условиях высокогорья, гипоксическая легочная вазоконстрикция вызывает генерализованное повышение легочного сосудистого сопротивления с повышением давления в легочной артерии, что сопровождается утратой компенсаторного значения данного феномена. Подобные состояния в сочетании с нарушениями регуляции местной гипоксической легочной вазоконстрикции рассматриваются как фактор риска или инициирующий фактор развития легочной гипертензии с ремоделированием сосудов [49, 53].

Действительно, хроническая гипоксия приводит к пролиферации эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и адвентициальных клеток легочного артериального русла, включая интраацинарные сосуды. Усиление пролиферации клеток сосудов под влиянием гипоксии показано как в условиях *in situ*, так и в культуре клеток [43, 56]. В то же время симпатическая активность, влияющая на более крупные легочные сосуды, повышается из-за активации хеморефлекса.

Помимо очевидного воздействия на тонус сосудов, медиаторы, выделяемые симпати-

ческими нервными терминалями, оказывают выраженное трофическое действие на ткани-мишени. Еще в 1984 году J.C. McKenzie и R.M. Klein [41] отметили, что воздействие гипобарической гипоксии на крыс в течение 3–7 дней приводит к увеличению массы легочного ствола и абсолютного содержания белка в нем, причем оба параметра в значительной степени снижаются у животных, подвергшихся неонатальной химической симпатэктомии гуанетидином. В 1999 году S.S. Salvi выдвинул «альфа-адренергическую гипотезу легочной гипертензии», сосредоточив внимание на антиапоптотических и пролиферативных эффектах, опосредованных альфа-адренорецепторами [54].

Ремоделирование легочных сосудов, вызванное гипоксией, исследовалось у нокаутных мышей, лишенных дофамин- β -гидроксилазы — фермента, необходимого для выработки норадреналина и адреналина, а также подтипов α_1 -адренергических рецепторов α_1B и α_1D [16]. Вызванная гипоксией гипертрофия меди дистальных ветвей легочной артерии в значительной мере подавлялась у мышей, неспособных к синтезу катехоламинов, и частично подавлялась у животных, дефицитных как по α_1B -, так и по α_1D -адренорецепторам, что указывает на синергическое действие данных подтипов рецепторов [16].

Хотя эти данные представляют собой однозначные доказательства участия катехоламинов в ремоделировании сосудов, некоторые аспекты еще предстоит уточнить. Один из нерешенных вопросов заключается в том, что до настоящего времени у лабораторных грызунов, на которых проведено подавляющее большинство экспериментальных работ в этой области, в дистальных отделах легочного артериального русла не было верифицировано наличие катехоламинергических волокон.

Альтернативными источниками катехоламинов могут быть мозговое вещество надпочечников и периваскулярные нервные волокна, высвобождающие катехоламины в кровотоки, или даже иные типы клеток (например, фагоциты), которые способны усиливать острое воспалительное повреждение легких за счет высвобождения катехоламинов [18]. Предполагается возможность усиления аксонального спрутинга в условиях легочной гипертензии, и, таким образом, легочные артериолы, в норме лишенные иннервации, могут приобретать ее в процессе прогрессирования заболевания.

Хотя количественные исследования еще не проводились, раннее качественное иммуногистохимическое исследование легочной сосудистой сети у младенцев и детей показало, что легочная гипертензия была связана с преждевременной иннервацией легочных артерий малого диаметра в первый год жизни [3]. Общий котрансмиттер норадреналина в легочных периваскулярных аксонах, NPY, также является мощным стимулятором пролиферации гладкой мускулатуры сосудов и эндотелия, а также ангиогенным фактором [1, 45]. Следовательно, NPY также может участвовать в ремоделировании легочных сосудов, но этот вопрос требует дополнительного изучения. Как и для норадреналина, исследования в этом направлении должны учитывать такие клеточные источники NPY, как эндотелиоциты [65] и мононуклеарные лейкоциты [26].

ПАРАСИМПАТИЧЕСКАЯ ИННЕРВАЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ

Классический путь парасимпатической иннервации легочной ткани включает цепочку из двух холинергических нейронов, первый из которых находится в двойном ядре (лат. *nucleus ambiguus*) в стволе мозга, а второй — в небольших ганглиях, расположенных вдоль дыхательных путей, и прикорневых кровеносных сосудах [24].

Распределение холинергических волокон вдоль легочных сосудов в основном аналогично распределению норадренергических волокон, с наибольшей плотностью в крупных внелегочных и прикорневых сосудах со снижением плотности к периферии легкого [10, 14]. Однако их плотность в целом меньше, чем у норадренергических аксонов. Стимуляция блуждающего нерва вызывает опосредованное ацетилхолином расслабление предварительно сокращенных сегментов легочной артерии кошки, которое не зависит от оксида азота [42].

Другие нейротрансмиттеры, которые также продуцируются периваскулярными постганглионарными парасимпатическими нейронами, — это оксид азота и VIP [13, 22]. Оба нейротрансмиттера расслабляют предварительно сокращенные легочные артерии; при этом вазодилатация, вызванная VIP, по крайней мере частично зависит от оксида азота [30, 32, 42]. Степень колокализации ацетилхолина, оксида азота и VIP в периваскулярных легочных нервных волокнах пока неясна. Совместная локализация VIP с ацетилхолином или синтазой оксида азота в легочной сосудистой сети

мало изучена, но VIP/NPY-положительные аксоны были обнаружены в крупных легочных артериях морских свинок [35].

Сообщалось о снижении уровней VIP в сыворотке и легочной ткани у пациентов с первичной артериальной гипертензией [50], а у нокаутных по VIP мышей [VIP^{-/-}] наблюдалась умеренная легочная артериальная гипертензия с активацией провоспалительных генов и онкогенов, периваскулярным воспалением, гипертрофией сосудистой стенки и сужением просвета мелких артерий [25, 52]. Хотя VIP-эргические волокна иннервируют мелкие мышечные ветви легочной артерии у человека [3], они еще не были обнаружены в легких мышей. Следовательно, как обсуждалось выше для норадреналина и NPY, неясно, является ли легочный фенотип мышей VIP^{-/-} проявлением отсутствия нейронального VIP или ненейрональных экспрессирующих VIP клеток [21].

Как и для симпатической системы, для парасимпатической нервной системы была установлена связь с течением легочной артериальной гипертензии. В работе da Silva Gonçalves Bós и соавт. фармакологическая активация парасимпатической системы проводилась с помощью применения пиридо-стигмина на модели легочной артериальной гипертензии у крыс [12]. В результате проведенных опытов отмечалось улучшение систолической функции правого желудочка (ПЖ) и сердечно-сосудистого сопряжения, снижение его жесткости и выраженности гипертрофии. Ремоделирование ПЖ коррелировало с уменьшением толщины средней оболочки сосудистой стенки и выраженности воспалительных изменений в ней.

СЕНСОРНАЯ ИННЕРВАЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ

Субпопуляция немиелинизированных, медленно проводящих сенсорных нейронов экспрессирует нейропептиды и транспортирует их в периферические терминалы, где они высвобождаются при стимуляции. Таким образом, эти нейроны выполняют двойную функцию: 1) передают информацию в центральную нервную систему; 2) немедленно вызывают периферические эффекты. Такие нейроны, продуцирующие пептиды, производные от гена препротахикинина А, — субстанция Р (SP), нейрокин А (NKA) и нейрокин В (NKB), а также пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), также иннервируют легочные сосуды [3, 9, 35, 38]. В зависимости от вида

и условий эксперимента нейроны, экспрессирующие препротахикинин А или CGRP, также наблюдались в дыхательных путях и легочных парасимпатических ганглиях [19, 34]. Таких волокон немного на любом уровне легочного сосудистого дерева, но они проникают глубоко в легкие и, хоть и не часто, также видны в паренхиме без очевидной связи с артериями, венами или дыхательными путями [9, 35]. У человека плотность сенсорных волокон в легочных артериях выше, чем в бронхах.

Эффекты указанных пептидов на дыхательные пути отличаются от таковых на легочную сосудистую сеть. В слизистой оболочке дыхательных путей (но не в легочной ткани) стимуляция таких пептидергических сенсорных аксонов вызывает классическое «нейрогенное воспаление» с увеличением проницаемости капилляров и венул и формированием серозного экссудата [40]. Все эти пептиды вызывают расслабление предварительно сокращенных легочных сосудов [48]. Пептидергические сенсорные нервные волокна не играют очевидной роли в модуляции гипоксической легочной вазоконстрикции [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная физиологическая роль вегетативной и сенсорной иннервации легочных сосудов заключается в выраженной трофической активности ее нейротрансмиттеров и регуляции легочного кровотока, а также в поддержании оптимального вентиляционно-перфузионного отношения. Роль симпатических влияний на крупные ветви легочной артерии при снижении парциального давления кислорода в артериальной крови заключается в увеличении легочного сосудистого сопротивления и повышении давления в легочной артерии. Напротив, нервные волокна не вовлечены в местное гипоксическое сужение легочных сосудов, вызванное низкой альвеолярной концентрацией кислорода.

Роль вегетативной нервной системы при легочной гипертензии, не связанной с гипоксией (например, первичной легочной артериальной гипертензией), активно изучается. Несмотря на наличие убедительных экспериментальных и клинических данных, подтверждающих участие симпатических и парасимпатических нервных влияний в ремоделировании сосудистого русла при легочной гипертензии, молекулярные механизмы этих эффектов не установлены, что требует дальнейших исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abe K., Tilan J. U., Zukowska Z. NPY and NPY receptors in vascular remodeling. *Curr Top Med Chem*. 2007; 7(17):1704–9. DOI: 10.2174/156802607782340948.
2. Abe K., Kuo L., Zukowska Z. Neuropeptide Y is a mediator of chronic vascular and metabolic maladaptations to stress and hypernutrition. *Exp Biol Med*. Maywood. 2010; 235(10): 1179–84. DOI: 10.1258/ebm.2010.009136.
3. Allen K. M., Wharton J., Polak J.M., Haworth S.G. A study of nerves containing peptides in the pulmonary vasculature of healthy infants and children and of those with pulmonary hypertension. *Br Heart J*. 1989; 62(5): 353–60. DOI: 10.1136/hrt.62.5.353.
4. Baluk P., Gabella G. Tracheal parasympathetic neurons of rat, mouse and guinea pig: partial expression of noradrenergic phenotype and lack of innervation from noradrenergic nerve fibres. *Neurosci Lett*. 1989; 102(2–3): 191–6. DOI: 10.1016/0304-3940[89]90077-3.
5. Barthelemy P., Sabeur G., Jammes Y. Assessment of an airway-to-pulmonary circulation reflex in cats. *Neurosci Lett*. 1996; 211(2): 89–92. DOI: 10.1016/0304-3940[96]12732-4.
6. Blumcke S., Dellschau H., Dengler H.J. et al. Innervation of the pulmonary arteries in reimplanted canine lungs. Ultrastructure, noradrenalin content and uptake. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*. 1971; 121(2): 270–82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4940663>
7. Bogaard H.J., Natarajan R., Mizuno S. et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(5): 652–60. DOI: 10.1164/rccm.201003-0335OC.
8. Burnstock G. Purinergic cotransmission. *Exp Physiol*. 2009; 94(1): 20–4. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.043620.
9. Cadieux A., Springall D.R., Mulder P.K. et al. Occurrence, distribution and ontogeny of CGRP immunoreactivity in the rat lower respiratory tract: effect of capsaicin treatment and surgical denervations. *Neuroscience*. 1986; 19(2): 605–27. DOI: 10.1016/0306-4522[86]90285-x.
10. Cech S. Cholinesterase-containing nerve fibres on blood vessels in lungs of some laboratory mammals. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*. 1973; 140(1): 91–100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4199853>.
11. Cifuentes F., Montoya M., Morales M.A. High-frequency stimuli preferentially release large dense-core vesicles located in the proximity of nonspecialized zones of the presynaptic membrane in sympathetic ganglia. *Dev Neurobiol*. 2008; 68(4): 446–56. DOI: 10.1002/dneu.20604.
12. da Silva Goncalves Bos D., Van Der Bruggen C.E.E., Kurakula K. et al. Contribution of Impaired Parasympathetic Activity to Right Ventricular Dysfunction and Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2018; 137(9): 910–24. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027451.
13. Dey R.D., Shannon W.A., Jr., Said S.I. Localization of VIP-immunoreactive nerves in airways and pulmonary vessels of dogs, cat, and human subjects. *Cell Tissue Res*. 1981; 220(2): 231–8. DOI: 10.1007/BF00210505.
14. El-Bermani A.W., Bloomquist E.I., Montvilo J.A. Distribution of pulmonary cholinergic nerves in the rabbit. *Thorax*. 1982; 37(9): 703–10. DOI: 10.1136/thx.37.9.703.
15. Evans A.M., Hardie D.G., Peers C., Mahmoud A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms of oxygen-sensing. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011; 24(1): 13–20. DOI: 10.1097/ACO.0b013e3283421201.
16. Faber J.E., Szymeczek C.L., Cotecchia S. et al. Alpha1-adrenoceptor-dependent vascular hypertrophy and remodeling in murine hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292(5): H2316–23. DOI: 10.1152/ajpheart.00792.2006.
17. Fisher A.W. The intrinsic innervation of the pulmonary vessels. *Acta Anat. Basel*. 1965; 60(4): 481–96. DOI: 10.1159/000142658.
18. Flierl M.A., Rittirsch D., Nadeau B.A. et al. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature*. 2007; 449(7163): 721–5. DOI: 10.1038/nature06185.
19. Fontan J.J., Cortright D.N., Krause J.E. et al. Substance P and neurokinin-1 receptor expression by intrinsic airway neurons in the rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000; 278(2): L344–55. DOI: 10.1152/ajplung.2000.278.2.L344.
20. Gibbins I.L., Morris J.L. Sympathetic noradrenergic neurons containing dynorphin but not neuropeptide Y innervate small cutaneous blood vessels of guinea-pigs. *J Auton Nerv Syst*. 1990; 29(2): 137–49. DOI: 10.1016/0165-1838[90]90179-m.
21. Gonzalez-Rey E., Delgado M. Role of vasoactive intestinal peptide in inflammation and autoimmunity. *Curr Opin Investig Drugs*. 2005; 6(11): 1116–23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16312132>.
22. Guembe L., Villaro A.C. Histochemical demonstration of neuronal nitric oxide synthase during development of mouse respiratory tract. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999; 20(2): 342–51. DOI: 10.1165/ajrcmb.20.2.3319.
23. Haberberger R., Schemann M., Sann H., Kummer W. Innervation pattern of guinea pig pulmonary vasculature depends on vascular diameter. *J Appl Physiol*. 1997; 82(2): 426–34. DOI: 10.1152/jap-1997.82.2.426.
24. Hadziefendic S., Haxhiu M.A. CNS innervation of vagal preganglionic neurons controlling peripheral airways: a transneuronal labeling study using pseudorabies virus. *J Auton Nerv Syst*. 1999; 76(2–3): 135–45. DOI: 10.1016/s0165-1838[99]00020-x.

25. Hamidi S.A., Prabhakar S., Said S.I. Enhancement of pulmonary vascular remodelling and inflammatory genes with VIP gene deletion. *Eur Respir J.* 2008; 31(1): 135–9. DOI: 10.1183/09031936.00105807.
26. Holler J., Zakrzewicz A., Kaufmann A. et al. Neuropeptide Y is expressed by rat mononuclear blood leukocytes and strongly down-regulated during inflammation. *J Immunol.* 2008; 181(10): 6906–12. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.6906.
27. Hosoyamada Y., Ichimura K., Koizumi K., Sakai T. Structural organization of pulmonary veins in the rat lung, with special emphasis on the musculature consisting of cardiac and smooth muscles. *Anat Sci Int.* 2010; 85(3): 152–9. DOI: 10.1007/s12565-009-0071-9.
28. Hunter K.S., Lee P.F., Lanning C.J. et al. Pulmonary vascular input impedance is a combined measure of pulmonary vascular resistance and stiffness and predicts clinical outcomes better than pulmonary vascular resistance alone in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2008; 155(1): 166–74. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.08.014.
29. Ishikawa M., Sato N., Asai K. et al. Effects of a pure alpha/beta-adrenergic receptor blocker on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension with right ventricular hypertrophy in rats. *Circ J.* 2009; 73(12): 2337–41. DOI: 10.1253/circj.cj-09-0213.
30. Iwabuchi S., Ono S., Tanita T. et al. Vasoactive intestinal peptide causes nitric oxide-dependent pulmonary vasodilation in isolated rat lung. *Respiration.* 1997; 64(1): 54–8. DOI: 10.1159/000196643.
31. Jackson V.M., Trout S.J., Cunnane T.C. Regional variation in electrically-evoked contractions of rabbit isolated pulmonary artery. *Br J Pharmacol.* 2002; 137(4): 488–96. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704863.
32. Janosi T., Petak F., Fontao F. et al. Differential roles of endothelin-1 ETA and ETB receptors and vasoactive intestinal polypeptide in regulation of the airways and the pulmonary vasculature in isolated rat lung. *Exp Physiol.* 2008; 93(11): 1210–9. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042481.
33. Juratsch C.E., Jengo J.A., Castagna J., Laks M.M. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest.* 1980; 77(4): 525–30. DOI: 10.1378/chest.77.4.525.
34. Keith I.M., Pelto-Huikko M., Schalling M., Hokfelt T. Calcitonin gene-related peptide and its mRNA in pulmonary neuroendocrine cells and ganglia. *Histochemistry.* 1991; 96(4): 311–5. DOI: 10.1007/BF00271351.
35. Kummer W., Fischer A., Kurkowski R., Heym C. The sensory and sympathetic innervation of guinea-pig lung and trachea as studied by retrograde neuronal tracing and double-labelling immunohistochemistry. *Neuroscience.* 1992; 49(3): 715–37. DOI: 10.1016/0306-4522[92]90239-x.
36. Lima-Seolin B.G., Colombo R., Bonetto J.H.P. et al. Bucindolol improves right ventricle function in rats with pulmonary arterial hypertension through the reversal of autonomic imbalance. *Eur J Pharmacol.* 2017; 798: 57–65. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.12.028.
37. Mahapatra S., Nishimura R. A., Sorajja P. et al. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(4): 799–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.054.
38. Martling C.R., Matran R., Alving K. et al. Innervation of lower airways and neuropeptide effects on bronchial and vascular tone in the pig. *Cell Tissue Res.* 1990; 260(2): 223–33. DOI: 10.1007/BF00318626.
39. McCormack D.G., Rees R.G., Crawley D. et al. Sensory neuropeptides and hypoxic pulmonary vasoconstriction in the rat. *Thorax.* 1993; 48(5): 554–7. DOI: 10.1136/thx.48.5.554.
40. McDonald D.M., Bowden J.J., Baluk P., Bunnett N.W. Neurogenic inflammation. A model for studying efferent actions of sensory nerves. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 410: 453–62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9030340>.
41. McKenzie J.C., Klein R.M. The effect of neonatal guanethidine administration on hemodynamic and physical alterations in the adult rat pulmonary artery during the development of hypoxia-induced pulmonary hypertension. *J Auton Nerv Syst.* 1984; 10(2): 199–203. DOI: 10.1016/0165-1838[84]90058-4.
42. McMahon T.J., Hood J.S., Kadowitz P.J. Pulmonary vasodilator response to vagal stimulation is blocked by N omega-nitro-L-arginine methyl ester in the cat. *Circ Res.* 1992; 70(2): 364–9. DOI: 10.1161/01.res.70.2.364.
43. Meyrick B., Reid L. Hypoxia and incorporation of 3H-thymidine by cells of the rat pulmonary arteries and alveolar wall. *Am J Pathol.* 1979; 96(1): 51–70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/464026>
44. Minai O.A., Gudavalli R., Mummadi S. et al. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(4): 400–8. DOI: 10.1164/rccm.201105-0848OC.
45. Movafagh S., Hobson J.P., Spiegel S. et al. Neuropeptide Y induces migration, proliferation, and tube formation of endothelial cells bimodally via Y1, Y2, and Y5 receptors. *FASEB J.* 2006; 20(11): 1924–6. DOI: 10.1096/fj.05-4770fje.
46. Na S., Kim O.S., Ryoo S. et al. Cervical ganglion block attenuates the progression of pulmonary hypertension via nitric oxide and arginase pathways. *Hypertension.* 2014; 63(2): 309–15. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01979.
47. Paddenberger R., Konig P., Faulhammer P. et al. Hypoxic vasoconstriction of partial muscular intra-ac-

- inar pulmonary arteries in murine precision cut lung slices. *Respir Res.* 2006; 7: 93. DOI: 10.1186/1465-9921-7-93.
48. Pedersen K.E., Buckner C.K., Meeker S.N., Undem B.J. Pharmacological examination of the neurokinin-1 receptor mediating relaxation of human intralobar pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 292(1): 319–25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604965>
 49. Penaloza D., Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation.* 2007; 115(9): 1132–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624544.
 50. Petkov V., Mosgoeller W., Ziesche R. et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest.* 2003; 111(9): 1339–46. DOI: 10.1172/JCI17500.
 51. Roncato G., da Fontoura F.F., Spilimbergo F.B. et al. Parasympathetic modulation withdrawal improves functional capacity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021; 287: 103620. DOI: 10.1016/j.resp.2021.103620.
 52. Said S.I., Hamidi S.A., Dickman K.G. et al. Moderate pulmonary arterial hypertension in male mice lacking the vasoactive intestinal peptide gene. *Circulation.* 2007; 115(10): 1260–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681718.
 53. Sakao S., Tatsumi K., Voelkel N.F. Reversible or irreversible remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010; 43(6): 629–34. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0389TR.
 54. Salvi S.S. Alpha1-adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. *Chest.* 1999; 115(6): 1708–19. DOI: 10.1378/chest.115.6.1708.
 55. Sequeira I.M., Haberberger R.V., Kummer W. Atrial and ventricular rat coronary arteries are differently supplied by noradrenergic, cholinergic and nitrergic, but not sensory nerve fibres. *Ann Anat.* 2005; 187(4): 345–55. DOI: 10.1016/j.aanat.2005.05.003.
 56. Stenmark K.R., Gerasimovskaya E., Nemenoff R.A., Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. *Chest.* 2002; 122(6 Suppl): 326–34S. DOI: 10.1378/chest.122.6_suppl.326s.
 57. Szidon J.P., Flint J.F. Significance of sympathetic innervation of pulmonary vessels in response to acute hypoxia. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1977; 43(1): 65–71. DOI: 10.1152/jappl.1977.43.1.65.
 58. Tabuchi A., Mertens M., Kuppe H. et al. Intravital microscopy of the murine pulmonary microcirculation. *J Appl Physiol.* 2008; 104(2): 338–46. DOI: 10.1152/japplphysiol.00348.2007.
 59. Tan A.Y., Chen P.S., Chen L.S., Fishbein M.C. Autonomic nerves in pulmonary veins. *Heart Rhythm.* 2007; 4(3 Suppl): S57–60. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.12.011.
 60. Tucker A. Pulmonary and systemic vascular responses to hypoxia after chemical sympathectomy. *Cardiovasc Res.* 1979; 13(8): 469–76. DOI: 10.1093/cvr/13.8.469.
 61. van Heerden P.V., Cameron P.D., Karanovic A., Goodman M.A. Orthodeoxia an uncommon presentation following bilateral thoracic sympathectomy. *Anaesth Intensive Care.* 2003; 31(5): 581–3. DOI: 10.1177/0310057X0303100516.
 62. Velez-Roa S., Ciarka A., Najem B. et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation.* 2004; 110(10): 1308–12. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140724.90898.D3.
 63. von Rosenberg W., Chanwimalueang T., Adjei T. et al. Resolving Ambiguities in the LF/HF Ratio: LF-HF Scatter Plots for the Categorization of Mental and Physical Stress from HRV. *Front Physiol.* 2017; 8: 360. DOI: 10.3389/fphys.2017.00360.
 64. Ward J.P., McMurtry I.F. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new findings for an old problem. *Curr Opin Pharmacol.* 2009; 9(3): 287–96. DOI: 10.1016/j.coph.2009.02.006.
 65. Zukowska-Grojec Z., Karwatowska-Prokopeczuk E., Rose W. et al. Neuropeptide Y: a novel angiogenic factor from the sympathetic nerves and endothelium. *Circ Res.* 1998; 83(2): 187–95. DOI: 10.1161/01.res.83.2.187.

REFERENCES

1. Abe K., Tilan J. U., Zukowska Z. NPY and NPY receptors in vascular remodeling. *Curr Top Med Chem.* 2007; 7(17):1704–9. DOI: 10.2174/156802607782340948.
2. Abe K., Kuo L., Zukowska Z. Neuropeptide Y is a mediator of chronic vascular and metabolic maladaptations to stress and hypernutrition. *Exp Biol Med.* Maywood. 2010; 235(10): 1179–84. DOI: 10.1258/ebm.2010.009136.
3. Allen K. M., Wharton J., Polak J.M., Haworth S.G. A study of nerves containing peptides in the pulmonary vasculature of healthy infants and children and of those with pulmonary hypertension. *Br Heart J.* 1989; 62(5): 353–60. DOI: 10.1136/hrt.62.5.353.
4. Baluk P., Gabella G. Tracheal parasympathetic neurons of rat, mouse and guinea pig: partial expression of noradrenergic phenotype and lack of innervation from noradrenergic nerve fibres. *Neurosci Lett.* 1989; 102(2–3): 191–6. DOI: 10.1016/0304-3940[89]90077-3.
5. Barthelemy P., Sabeur G., Jammes Y. Assessment of an airway-to-pulmonary circulation reflex in cats. *Neurosci Lett.* 1996; 211(2): 89–92. DOI: 10.1016/0304-3940[96]12732-4.
6. Blumcke S., Dellschau H., Dengler H.J. et al. Innervation of the pulmonary arteries in reimplanted canine lungs. Ultrastructure, noradrenalin content and uptake.

- Z Zellforsch Mikrosk Anat. 1971; 121(2): 270–82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4940663>.
7. Bogaard H.J., Natarajan R., Mizuno S. et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(5): 652–60. DOI: 10.1164/rccm.201003-0335OC.
8. Burnstock G. Purinergic cotransmission. *Exp Physiol*. 2009; 94(1): 20–4. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.043620.
9. Cadieux A., Springall D.R., Mulderry P.K. et al. Occurrence, distribution and ontogeny of CGRP immunoreactivity in the rat lower respiratory tract: effect of capsaicin treatment and surgical denervations. *Neuroscience*. 1986; 19(2): 605–27. DOI: 10.1016/0306-4522[86]90285-x.
10. Cech S. Cholinesterase-containing nerve fibres on blood vessels in lungs of some laboratory mammals. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*. 1973; 140(1): 91–100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4199853>.
11. Cifuentes F., Montoya M., Morales M.A. High-frequency stimuli preferentially release large dense-core vesicles located in the proximity of nonspecialized zones of the presynaptic membrane in sympathetic ganglia. *Dev Neurobiol*. 2008; 68(4): 446–56. DOI: 10.1002/dneu.20604.
12. da Silva Goncalves Bos D., Van Der Bruggen C.E.E., Kurakula K. et al. Contribution of Impaired Parasympathetic Activity to Right Ventricular Dysfunction and Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2018; 137(9): 910–24. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027451.
13. Dey R.D., Shannon W.A., Jr., Said S.I. Localization of VIP-immunoreactive nerves in airways and pulmonary vessels of dogs, cat, and human subjects. *Cell Tissue Res*. 1981; 220(2): 231–8. DOI: 10.1007/BF00210505.
14. El-Bermani A.W., Bloomquist E.I., Montvillo J.A. Distribution of pulmonary cholinergic nerves in the rabbit. *Thorax*. 1982; 37(9): 703–10. DOI: 10.1136/thx.37.9.703.
15. Evans A.M., Hardie D.G., Peers C., Mahmoud A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms of oxygen-sensing. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011; 24(1): 13–20. DOI: 10.1097/ACO.0b013e3283421201.
16. Faber J.E., Szymeczek C.L., Cotecchia S. et al. Alpha1-adrenoceptor-dependent vascular hypertrophy and remodeling in murine hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292(5): H2316–23. DOI: 10.1152/ajpheart.00792.2006.
17. Fisher A.W. The intrinsic innervation of the pulmonary vessels. *Acta Anat. Basel*. 1965; 60(4): 481–96. DOI: 10.1159/000142658.
18. Flierl M.A., Rittirsch D., Nadeau B.A. et al. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature*. 2007; 449(7163): 721–5. DOI: 10.1038/nature06185.
19. Fontan J.J., Cortright D.N., Krause J.E. et al. Substance P and neurokinin-1 receptor expression by intrinsic airway neurons in the rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000; 278(2): L344–55. DOI: 10.1152/ajplung.2000.278.2.L344.
20. Gibbins I.L., Morris J.L. Sympathetic noradrenergic neurons containing dynorphin but not neuropeptide Y innervate small cutaneous blood vessels of guinea-pigs. *J Auton Nerv Syst*. 1990; 29(2): 137–49. DOI: 10.1016/0165-1838[90]90179-m.
21. Gonzalez-Rey E., Delgado M. Role of vasoactive intestinal peptide in inflammation and autoimmunity. *Curr Opin Investig Drugs*. 2005; 6(11): 1116–23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16312132>.
22. Guembe L., Villaro A.C. Histochemical demonstration of neuronal nitric oxide synthase during development of mouse respiratory tract. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999; 20(2): 342–51. DOI: 10.1165/ajrcmb.20.2.3319.
23. Haberberger R., Schemann M., Sann H., Kummer W. Innervation pattern of guinea pig pulmonary vasculature depends on vascular diameter. *J Appl Physiol*. 1997; 82(2): 426–34. DOI: 10.1152/jap-1997.82.2.426.
24. Hadziefendic S., Haxhiu M.A. CNS innervation of vagal preganglionic neurons controlling peripheral airways: a transneuronal labeling study using pseudorabies virus. *J Auton Nerv Syst*. 1999; 76(2–3): 135–45. DOI: 10.1016/S0165-1838[99]00020-x.
25. Hamidi S.A., Prabhakar S., Said S.I. Enhancement of pulmonary vascular remodelling and inflammatory genes with VIP gene deletion. *Eur Respir J*. 2008; 31(1): 135–9. DOI: 10.1183/09031936.00105807.
26. Holler J., Zakrzewicz A., Kaufmann A. et al. Neuropeptide Y is expressed by rat mononuclear blood leukocytes and strongly down-regulated during inflammation. *J Immunol*. 2008; 181(10): 6906–12. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.6906.
27. Hosoyamada Y., Ichimura K., Koizumi K., Sakai T. Structural organization of pulmonary veins in the rat lung, with special emphasis on the musculature consisting of cardiac and smooth muscles. *Anat Sci Int*. 2010; 85(3): 152–9. DOI: 10.1007/s12565-009-0071-9.
28. Hunter K.S., Lee P.F., Lanning C.J. et al. Pulmonary vascular input impedance is a combined measure of pulmonary vascular resistance and stiffness and predicts clinical outcomes better than pulmonary vascular resistance alone in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2008; 155(1): 166–74. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.08.014.
29. Ishikawa M., Sato N., Asai K. et al. Effects of a pure alpha/beta-adrenergic receptor blocker on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension with right ventricular hypertrophy in rats. *Circ J*. 2009; 73(12): 2337–41. DOI: 10.1253/circj.cj-09-0213.

30. Iwabuchi S., Ono S., Tanita T. et al. Vasoactive intestinal peptide causes nitric oxide-dependent pulmonary vasodilation in isolated rat lung. *Respiration*. 1997; 64(1): 54–8. DOI: 10.1159/000196643.
31. Jackson V.M., Trout S.J., Cunnane T.C. Regional variation in electrically-evoked contractions of rabbit isolated pulmonary artery. *Br J Pharmacol*. 2002; 137(4): 488–96. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704863.
32. Janosi T., Petak F., Fontao F. et al. Differential roles of endothelin-1 ETA and ETB receptors and vasoactive intestinal polypeptide in regulation of the airways and the pulmonary vasculature in isolated rat lung. *Exp Physiol*. 2008; 93(11): 1210–9. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042481.
33. Juratsch C.E., Jengo J.A., Castagna J., Laks M.M. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest*. 1980; 77(4): 525–30. DOI: 10.1378/chest.77.4.525.
34. Keith I.M., Pelto-Huikko M., Schalling M., Hokfelt T. Calcitonin gene-related peptide and its mRNA in pulmonary neuroendocrine cells and ganglia. *Histochemistry*. 1991; 96(4): 311–5. DOI: 10.1007/BF00271351.
35. Kummer W., Fischer A., Kurkowski R., Heym C. The sensory and sympathetic innervation of guinea-pig lung and trachea as studied by retrograde neuronal tracing and double-labelling immunohistochemistry. *Neuroscience*. 1992; 49(3): 715–37. DOI: 10.1016/0306-4522[92]90239-x.
36. Lima-Seolin B.G., Colombo R., Bonetto J.H.P. et al. Bucindolol improves right ventricle function in rats with pulmonary arterial hypertension through the reversal of autonomic imbalance. *Eur J Pharmacol*. 2017; 798: 57–65. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.12.028.
37. Mahapatra S., Nishimura R. A., Sorajja P. et al. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(4): 799–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.054.
38. Martling C.R., Matran R., Alving K. et al. Innervation of lower airways and neuropeptide effects on bronchial and vascular tone in the pig. *Cell Tissue Res*. 1990; 260(2): 223–33. DOI: 10.1007/BF00318626.
39. McCormack D.G., Rees R.G., Crawley D. et al. Sensory neuropeptides and hypoxic pulmonary vasoconstriction in the rat. *Thorax*. 1993; 48(5): 554–7. DOI: 10.1136/thx.48.5.554.
40. McDonald D.M., Bowden J.J., Baluk P., Bunnett N.W. Neurogenic inflammation. A model for studying efferent actions of sensory nerves. *Adv Exp Med Biol*. 1996; 410: 453–62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9030340>.
41. McKenzie J.C., Klein R.M. The effect of neonatal guanethidine administration on hemodynamic and physical alterations in the adult rat pulmonary artery during the development of hypoxia-induced pulmonary hypertension. *J Auton Nerv Syst*. 1984; 10(2): 199–203. DOI: 10.1016/0165-1838[84]90058-4.
42. McMahon T.J., Hood J.S., Kadowitz P.J. Pulmonary vasodilator response to vagal stimulation is blocked by N omega-nitro-L-arginine methyl ester in the cat. *Circ Res*. 1992; 70(2): 364–9. DOI: 10.1161/01.res.70.2.364.
43. Meyrick B., Reid L. Hypoxia and incorporation of 3H-thymidine by cells of the rat pulmonary arteries and alveolar wall. *Am J Pathol*. 1979; 96(1): 51–70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/464026>.
44. Minai O.A., Gudavalli R., Mummadi S. et al. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185(4): 400–8. DOI: 10.1164/rccm.201105-0848OC.
45. Movafagh S., Hobson J.P., Spiegel S. et al. Neuropeptide Y induces migration, proliferation, and tube formation of endothelial cells bimodally via Y1, Y2, and Y5 receptors. *FASEB J*. 2006; 20(11): 1924–6. DOI: 10.1096/fj.05-4770fje.
46. Na S., Kim O.S., Ryoo S. et al. Cervical ganglion block attenuates the progression of pulmonary hypertension via nitric oxide and arginase pathways. *Hypertension*. 2014; 63(2): 309–15. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01979.
47. Paddenberg R., Konig P., Faulhammer P. et al. Hypoxic vasoconstriction of partial muscular intra-acinar pulmonary arteries in murine precision cut lung slices. *Respir Res*. 2006; 7: 93. DOI: 10.1186/1465-9921-7-93.
48. Pedersen K.E., Buckner C.K., Meeker S.N., Undem B.J. Pharmacological examination of the neurokinin-1 receptor mediating relaxation of human intralobar pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 292(1): 319–25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604965>.
49. Penalzo D., Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*. 2007; 115(9): 1132–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624544.
50. Petkov V., Mosgoeller W., Ziesche R. et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2003; 111(9): 1339–46. DOI: 10.1172/JCI117500.
51. Roncato G., da Fontoura F.F., Spilimbergo F.B. et al. Parasympathetic modulation withdrawal improves functional capacity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021; 287: 103620. DOI: 10.1016/j.resp.2021.103620.
52. Said S.I., Hamidi S.A., Dickman K.G. et al. Moderate pulmonary arterial hypertension in male mice lacking the vasoactive intestinal peptide gene. *Circulation*. 2007; 115(10): 1260–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681718.

53. Sakao S., Tatsumi K., Voelkel N.F. Reversible or irreversible remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010; 43(6): 629–34. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0389TR.
54. Salvi S.S. Alpha1-adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. *Chest.* 1999; 115(6): 1708–19. DOI: 10.1378/chest.115.6.1708.
55. Sequeira I.M., Haberberger R.V., Kummer W. Atrial and ventricular rat coronary arteries are differently supplied by noradrenergic, cholinergic and nitrenergic, but not sensory nerve fibres. *Ann Anat.* 2005; 187(4): 345–55. DOI: 10.1016/j.aanat.2005.05.003.
56. Stenmark K.R., Gerasimovskaya E., Nemenoff R.A., Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. *Chest.* 2002; 122(6 Suppl): 326–34S. DOI: 10.1378/chest.122.6_suppl.326s.
57. Szidon J.P., Flint J.F. Significance of sympathetic innervation of pulmonary vessels in response to acute hypoxia. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1977; 43(1): 65–71. DOI: 10.1152/jappl.1977.43.1.65.
58. Tabuchi A., Mertens M., Kuppe H. et al. Intravital microscopy of the murine pulmonary microcirculation. *J Appl Physiol.* 2008; 104(2): 338–46. DOI: 10.1152/japplphysiol.00348.2007.
59. Tan A.Y., Chen P.S., Chen L.S., Fishbein M.C. Autonomic nerves in pulmonary veins. *Heart Rhythm.* 2007; 4(3 Suppl): S57–60. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.12.011.
60. Tucker A. Pulmonary and systemic vascular responses to hypoxia after chemical sympathectomy. *Cardiovasc Res.* 1979; 13(8): 469–76. DOI: 10.1093/cvr/13.8.469.
61. van Heerden P.V., Cameron P.D., Karanovic A., Goodman M.A. Orthodeoxia—an uncommon presentation following bilateral thoracic sympathectomy. *Anaesth Intensive Care.* 2003; 31(5): 581–3. DOI: 10.1177/0310057X0303100516.
62. Velez-Roa S., Ciarka A., Najem B. et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation.* 2004; 110(10): 1308–12. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140724.90898.D3.
63. von Rosenberg W., Chanwimalueang T., Adjei T. et al. Resolving Ambiguities in the LF/HF Ratio: LF-HF Scatter Plots for the Categorization of Mental and Physical Stress from HRV. *Front Physiol.* 2017; 8: 360. DOI: 10.3389/fphys.2017.00360.
64. Ward J.P., McMurtry I.F. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new findings for an old problem. *Curr Opin Pharmacol.* 2009; 9(3): 287–96. DOI: 10.1016/j.coph.2009.02.006.
65. Zukowska-Grojec Z., Karwatowska-Prokopczuk E., Rose W. et al. Neuropeptide Y: a novel angiogenic factor from the sympathetic nerves and endothelium. *Circ Res.* 1998; 83(2): 187–95. DOI: 10.1161/01.res.83.2.187.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ, СВОЙСТВА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕЛАТОНИНА ПРИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-CoV-2

© Аксамай Эмиловна Орозалиева, Анна Юрьевна Соломаха,
Анна Владимировна Полунина, Валерия Павловна Новикова

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

Контактная информация: Анна Юрьевна Соломаха — ассистент; кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru

Поступила: 15.09.2021

Одобрена: 23.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. В обзоре обобщены современные представления о биологических эффектах мелатонина и его роли в лечении и профилактике инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Актуальность данной темы обусловлена необходимостью поиска новых подходов к лечению этой инфекции и появлением в зарубежной литературе сведений о положительном влиянии препаратов мелатонина на течение и исход заболевания. В настоящее время в условиях пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, разработка и использование вакцины и специальных противовирусных препаратов является значительной проблемой из-за высокой скорости мутации генома вируса и отсутствия четкого понимания в отношении воздействия вируса на иммунную систему человека. Противовирусная, кортикостероидная терапия и механическая респираторная поддержка показали свою эффективность в лечении данной патологии, но конкретное лечение инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на сегодняшний день не разработано. Поиск новых препаратов для лечения данного заболевания является приоритетным направлением современной медицины. Известно, что мелатонин обладает цитопротекторными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что позволяет его рассматривать как потенциального претендента для применения в составе комплексной терапии коронавирусной инфекции. Показано, что мелатонин эффективен у пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, за счет снижения проницаемости сосудов, снижения беспокойства, уменьшения использования седативных средств и улучшения качества сна.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелатонин; SARS-CoV-2; цитокиновый шторм; дети.

BIOLOGICAL ROLE, PROPERTIES AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF MELATONIN IN VIRUS-INDUCED INFECTION SARS-CoV-2

© Aksamai E. Orozalieva, Anna Yu. Solomakha, Anna V. Polunina, Valeria P. Novikova

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

Contact information: Anna Yu. Solomakha — MD; Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru

Received: 15.09.2021

Revised: 23.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. The review summarizes current ideas about the biological effects of melatonin and its role in the treatment and prevention of SARS-CoV-2 virus infection. The relevance of this topic is due to the need to search for new approaches to the treatment of this infection and the appearance in foreign literature of information about the positive effect of melatonin preparations on the course and outcome of the disease. Currently, in the context of a pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus, the development and use of vaccine and special antivirals is a significant

problem due to the high rate of mutation of the virus genome and the lack of a clear understanding regarding the effects of the virus on the human immune system. Antiviral, corticosteroid therapy and mechanical respiratory support have shown their effectiveness in treating this pathology, but no specific treatment for SARS-CoV-2 virus infection has been developed to date. Finding for new drugs for the treatment of this disease is a priority area of modern medicine. It is known that melatonin has cytoprotective, anti-inflammatory and immunomodulatory properties, which allows it to be considered as a potential applicant for use in the integrated therapy of coronavirus infection. Melatonin has been shown to be effective in patients hospitalized with coronavirus infection by reducing vascular permeability, reducing anxiety, reducing the use of sedatives and improving sleep quality.

KEY WORDS: melatonin; SARS-CoV-2; cytokine storm; children.

COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) — тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. Представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме [1, 2].

Наиболее частым осложнением заболевания является вирусная пневмония, приводящая к острому респираторному дистресс-синдрому (РДС) и последующей острой дыхательной недостаточности, при которых чаще всего необходимы кислородная терапия и респираторная поддержка. В число осложнений входят полиорганная недостаточность, септический шок и венозная тромбоэмболия [5, 10].

В настоящее время в условиях пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, разработка и использование вакцины и специальных противовирусных препаратов является значительной проблемой из-за высокой скорости мутации генома вируса и отсутствия четкого понимания в отношении воздействия вируса на иммунную систему человека. Противовирусная, кортикостероидная терапия и механическая респираторная поддержка показали свою эффективность в лечении данной патологии, но конкретное лечение инфекции COVID-19 на сегодняшний день не разработано [11, 20]. Поиск новых препаратов для лечения данного заболевания является приоритетным направлением современной медицины, особенно в детской популяции. В течение последнего года было опубликовано несколько статей, описавших положительное влияние применения препаратов мелатонина при лечении внебольничной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [15, 30].

В настоящее время доказано, что мелатонин обладает мощными антиоксидантными, противовоспалительными и иммунорегуляторными

свойствами, а также участвует в регуляции митохондриальных функций и вносит существенный вклад в процессы антенатального онтогенеза и развития ребенка [4, 25]. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптонин) — биологически активное вещество, вырабатываемое не только клетками эпифиза (пинеальный мелатонин), но и большинством органов диффузной нейроэндокринной системы (экстрапинеальный мелатонин). В организме человека гормон синтезируется из аминокислоты триптофана, которая участвует в синтезе нейромедиатора серотонина, а он, в свою очередь, под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы превращается в мелатонин. Мелатонин является индольным производным серотонина и синтезируется под действием ферментов N-ацетилтрансферазы и 5-гидроксииндол-O-метилтрансферазы. Основной функцией гормона является регуляция циркадного ритма. Изменения его концентрации имеют заметный суточный ритм: высокий уровень в течение ночи и низкий уровень в течение дня. Однако у детей в возрасте от 1 недели до 2–3 месяцев отсутствуют выраженные суточные колебания мелатонина, и его концентрация днем и ночью практически не отличается.

МЕЛАТОНИН И АПФ

SARS-CoV-2 — РНК-содержащий вирус, принадлежит, наряду с SARS-CoV и MERS-CoV, к β -коронавирусам. Рецептором для SARS-CoV-2 у человека является ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2).

Инфекция COVID-19 характеризуется значительным повышением уровня АПФ2 [19]. В этом исследовании измеряли уровни АПФ2, интерлейкина IL-6, IL-10 и других биомаркеров с помощью иммуноферментного анализа, а также уровни кальция, магния и альбумина с помощью спектрофотометрического метода

у 60 пациентов, страдающих коронавирусной инфекцией, и 30 здоровых людей (контрольная группа). Результаты показали, что для пациентов с подтвержденной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, было характерно значительное повышение уровней IL-6, IL-10, АПФ2 и понижение уровней альбумина, магния и кальция [21].

Сродство S-белка вируса SARS-CoV-2 к АПФ2-рецептору очень высокое. АПФ2-рецептор экспрессируется в 83% клеток альвеолярного эпителия. Он широко распространен в сердце, почках, тонкой кишке, яичках, щитовидной железе, жировой ткани. Это означает, что респираторные пути и альвеолярные эпителиальные клетки, а также клетки других органов являются мишенями для вируса SARS-CoV-2 [6, 12].

Мелатонин регулирует белки, связанные с вирусом SARS-CoV-2, непосредственно через регуляцию таких молекул, как кальмодулин 1 и 2, кальретикулин или миелопероксидаза, и/или косвенно воздействуя на рецепторы, сопряженные с G-белком (например, MTNR1A, MTNR1B), и ядерные рецепторы (например, ROR α , ROR β) мелатонина [26].

Мелатонин ингибирует связывание кальмодулина с АПФ2-рецептором и подавляет выведение вирусных внешних доменов. Предполагается, что мелатонин может предотвратить внутриклеточную инвазию вируса SARS-CoV-2, опосредованно регулируя экспрессию АПФ2, который является рецептором для вируса SARS-CoV-2 [6].

МЕЛАТОНИН И ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ

Не менее значимыми представляются и иммуномодулирующие свойства мелатонина, обусловленные регуляцией продукции как самих иммунокомпетентных клеток, так и секреции ими цитокинов [4].

У людей, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, во время болезни повышается уровень IL-10, IL-6 и фактора некроза опухоли (TNF) α . У более тяжелых пациентов очень высокие уровни IL-10, IL-6, IL-8 и TNF α , а также хемокинов G-CSF (колониестимулирующий фактор гранулоцитов), IP10 и MCP1 (монокитарный хемоаттрактант); и меньше CD8⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов, что свидетельствует о развитии цитокинового шторма [3, 6, 20]. Предыдущие исследования на животных показали, что цитокиновый шторм при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, ослабляет адаптивный иммунитет [25].

Цитокиновый шторм приводит к нарушению коагуляции, чрезмерному оксидативному стрессу, острому повреждению сердечно-сосудистой системы, острому респираторному дистресс-синдрому, нарушениям иммунной системы и развитию сопутствующих инфекций, приводящих к генерализованному сепсису и мультисистемной недостаточности [4, 25].

Результатом цитокинового шторма является разрушение клеток, из них высвобождаются продукты поврежденных митохондрий, в том числе кардиолипидов и митохондриальная ДНК — компоненты клетки, действующие как молекулярные паттерны, связанные с повреждением, они пролонгируют воспаление и приводят ко вторичному цитокиновому шторму [4, 25].

Мелатонин может восстанавливать поврежденные в результате цитокинового шторма и прямого повреждающего действия вируса SARS-CoV-2 митохондрии [7, 23].

В условиях исходной гиперактивности иммунной системы мелатонин дозозависимо тормозит образование ряда цитокинов, снижает функцию активированных макрофагов и Т-хелперов [4].

Однако действие мелатонина на иммунную систему не столь однозначно. Стоит помнить и о провоспалительном эффекте мелатонина: в исследованиях *in vivo* назначение мелатонина приводило к стимуляции иммунокомпетентных клеток, в то время как при использовании мелатонина *in vitro* результаты были противоречивыми. Так, одни авторы продемонстрировали непосредственный эффект мелатонина на Т- и В-лимфоциты, в то время как другие отмечали отсутствие эффекта на активированные лимфоциты. В некоторых случаях был обнаружен ингибирующий эффект мелатонина на пролиферацию лимфоцитов и продукцию ими интерферона (ИФН)- γ и TNF α . Эти результаты расходятся с полученными *in vivo*, в которых мелатонин вел себя как активатор пролиферации лимфоцитов и продукции цитокинов. Причины этого расхождения остаются неизвестными [9]. Из этого следует, что необходима осторожность применения у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [19]. Вирус SARS-CoV-2 может «атаковать» путь синтеза мелатонина [25]. Цитокиновый шторм также действует на выработку кинуренина из триптофана (триптофан также предшественник мелатонина), что подтверждается выявлением в плазме крови повышенного уровня кинуренина [22]. Преимущественное

прохождение по этому метаболическому пути исключает путь синтеза мелатонина. Кинуренин активирует AhR (aryl hydrocarbon receptor — арилуглеводородный рецептор), тем самым усиливая начальную провоспалительную цитокиновую фазу. В результате повышенного и длительного действия провоспалительных цитокинов подавляется выработка мелатонина в эпифизе [13, 14]. Из этого следует, что у пациентов с инфекцией COVID-19 понижено содержание мелатонина [25]. Биологическая функция мелатонина у таких больных подавлена [29].

В норме мелатонин входит в состав антиоксидантной системы митохондрии — мелатонин может повышать уровни митохондриального глутатиона, что приводит к защите от активных форм кислорода (АФК) [7]. Пониженное его содержание в клетке приведет к высвобождению АФК и окислительному стрессу, что только усугубит состояние организма.

При стремительно развивающейся дыхательной недостаточности у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в случае которой наступает ацидоз, накапливаются свободные радикалы и активные формы кислорода. Мелатонин может выступить в роли цитопротектора, защищая клетки от окислительного стресса благодаря своим антиоксидантным свойствам [4, 24]. В связи с малым размером молекулы мелатонина, способной проникать через плазматическую мембрану, а также с тем, что антиоксидантные эффекты мелатонина неопосредованы мембранными рецепторами, он может воздействовать на свободно-радикальные процессы в любой клетке организма [4].

Антиоксиданты, такие как витамин С, глутатион, полифенолы, жирорастворимые витамины, полиненасыщенные жирные кислоты, в том числе и мелатонин, хорошо зарекомендовали себя в экспериментальных и клинических исследованиях гриппа, пневмонии и других респираторных заболеваний. Использование препаратов с антиоксидантной активностью может повысить эффективность борьбы с инфекцией COVID-19 [17, 27].

Действие мелатонина на клеточные структуры зависит как от концентрации в кровотоке или околочелюстном пространстве, так и от исходного состояния клетки, на которую осуществляется воздействие. Исследования, проведенные на грызунах и человеке, указывают на то, что способность эпифиза вырабатывать мелатонин прогрессивно снижается

с возрастом [4]. Это может объяснить более тяжелое течение у пациентов пожилого возраста.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о наличии противовирусного действия мелатонина [28]. Ряд авторов описывает применение мелатонина в качестве лекарственного средства при инфекции COVID-19 [8].

Группой ученых под руководством R.R. Castillo было проведено исследование десяти пациентов с диагностированной острой внебольничной пневмонией, которые получали препараты мелатонина в дозах 36–72 мг в день перорально в 4 приема. У семи из них по результатам ПЦР-теста был обнаружен вирус SARS-CoV-2. У троих результат ПЦР-теста был отрицательным, однако, учитывая их истории болезни, клинические проявления заболевания, результаты визуализации грудной клетки и повышение воспалительных маркеров в крови, результаты сочли как ложноотрицательные и продолжили лечение пневмонии как осложнения коронавирусной инфекции. У всех 10 пациентов, получавших высокие дозы препаратов мелатонина, клиническая стабилизация и/или улучшение были отмечены в течение 4–5 дней после начала терапии. Всем пациентам механическая вентиляция легких не потребовалась. Семеро пациентов с положительными ПЦР-тестами были выписаны в среднем через 8,6 дней после начала терапии. Оставшиеся пациенты были выписаны в среднем через 7,3 дня после начала терапии. В сравнении среднее время пребывания в стационаре пациентов, не получавших высокие дозы мелатонина в составе комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 и госпитализированные в тот же временной период, составляло 13 дней. Никаких значительных побочных эффектов при приеме высоких доз мелатонина не отмечалось, за исключением сонливости, которая считалась благоприятной для всех пациентов, у большинства из которых ранее были проблемы со сном, связанные с тревогой и симптомами основного заболевания [16].

Мелатонин эффективен у пациентов, госпитализированных с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, за счет снижения проницаемости сосудов, снижения беспокойства, уменьшения использования седативных средств и улучшения качества сна [8]. Доказано, что мелатонин снижает число сопутствующих заболеваний у пациентов с данной инфекцией [25].

В настоящее время ведется дискуссия о возможности применения препаратов мелатонина с целью профилактики возникновения коронавирусной инфекции, в том числе и в детской популяции. Ретроспективно было установлено, что вирус SARS-CoV-2 может быть значительно менее распространен у тех, кто принимает дополнительно препараты мелатонина. Предполагается, что это происходит из-за способности мелатонина посредством индукции молчащего информационного регулятора 1 (Sirt1) активировать полиубиквитинирование митохондриального антивирусного сигнального белка, тем самым усиливая опосредованную вирусами индукцию интерферонов 1 типа [18]. Также мелатонин, в отличие от большинства других препаратов, не обладает значимыми клинически побочными эффектами [25].

Большинство исследователей считают, что в определенных условиях большие дозы мелатонина (отдельно или в комбинации с другими препаратами) могут стать благоразумным методом терапии инфекции COVID-19. Однако клинические испытания с пациентами немногочисленны, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования проводятся в настоящее время в Китае и США, но результаты еще неизвестны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 10. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.
2. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.
3. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
4. Беспярых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В. и др. Мелатонин: теория и практика. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2009.
5. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б. и др. Коронавирусная инфекция. Педиатр. 2020; 11(3): 109–17. DOI: 10.17816/PED113109-117.
6. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 9(4): 13–25. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
7. Кузнецова Е.И. Влияние мелатонина и его производных на окислительное повреждение белков и липидов митохондрий печени крыс в условиях экспериментального окислительного стресса. В кн.: Вестник БГУ. 2012; 2: 43–6.
8. Мамчур В.И., Носивец Д.С., Хомяк Е.В. Мелатонин как вспомогательная терапия при COVID-19. Семейная медицина. 2020; 3(89): 13–9.
9. Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. Мелатонин и его роль в регуляции циркадного ритма воспалительной реакции при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2008; 46(3): 54–61.
10. Реннебом Р. Анализ эпидемии COVID-19: еще одно мнение и альтернативные меры реагирования. Педиатр. 2020; 11(3): 23–40. DOI: 10.17816/PED11323-40.
11. Реннебом Р. Было ли широко распространено неадекватное лечение тяжелых случаев COVID-19? Мнение педиатра-ревматолога. Russian Biomedical Research. 2020; 5(3): 3–13.
12. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А. и др. Ангиотензин-превращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020; 97(4): 339–45. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6.
13. Anderson G., Carbone A., Mazzocchi G. Aryl hydrocarbon receptor role in co-ordinating SARS-CoV-2 entry and symptomatology: linking cytotoxicity changes in COVID-19 and cancers; modulation by racial discrimination stress. Biology. 2020; 9(9): 249. DOI: 10.3390/biology9090249.
14. Anderson G., Carbone A., Mazzocchi G. Tryptophan metabolites and aryl hydrocarbon receptor in severe acute respiratory syndrome, coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pathophysiology. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(4): 1597. DOI: 10.3390/ijms22041597.
15. Artigas L., Coma M., Matos-Filipe P. et al. In-silico drug repurposing study predicts the combination of pirfenidone and melatonin as a promising candidate therapy to reduce SARS-CoV-2 infection progression and respiratory distress caused by cytokine storm. PLOS ONE. 2020; 15(10). Доступен по: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0240149> (дата обращения 15.06.2021).
16. Castillo R.R., Quizon G.R.A., Juco M.J.M. et al. Melatonin as adjuvant treatment for coronavirus disease 2019 pneumonia patients requiring hospitalization (MAC-19 PRO): a case series. Melatonin Research. 2020; 3(3): 297–310. DOI: 10.32794/mlr11250063.

17. Darenskaya M., Kolesnikova L., Kolesnikov S. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. Implications for the COVID-19 pandemic. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27(13):1618–27. DOI: 10.2174/1381612827666210222113351.
18. DiNicolantonio J.J., McCarty M., Barroso-Aranda J. Melatonin may decrease risk for and aid treatment of COVID-19 and other RNA viral infections. *Open Heart.* 2021; 8(1): e001568. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001568. Доступен по: <https://openheart.bmj.com/content/8/1/e001568> (дата обращения 15.06.2021).
19. Hardeland R. Melatonin and inflammation—Story of a double-edged blade. *J. Pineal Res.* 2018; 65(4). DOI: 10.1111/jpi.12525. Доступен по: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpi.12525> (дата обращения 02.06.2021).
20. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *J. Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506.
21. Al-Hakeim H., Al-Jassas H., Morris G. et al. Increased angiotensin-converting enzyme 2, sRAGE and immune activation, but lowered calcium and magnesium in COVID-19: association with chest CT abnormalities and lowered peripheral oxygen saturation. DOI: 10.1101/2021.03.26.21254383. Доступен по: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.26.21254383v1.full.pdf+html> (дата обращения 10.06.2021).
22. Lawler N.G., Gray N., Kimhofer T. et al. Systemic perturbations in amine and kynurenine metabolism associated with acute SARS-CoV-2 infection and inflammatory cytokine responses. *J. Proteome Res.* 2021; 20(5): 2796–2811. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00052.
23. Mehrzadi S., Karimi M.Y., Fatemi A. et al. SARS-CoV-2 and other coronaviruses negatively influence mitochondrial quality control: beneficial effects of melatonin. *Pharmacol Ther.* 2021; 224: 107825. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107825.
24. Naveen Kumar S.K., Hemshekhar M., Jagadish S. et al. Melatonin restores neutrophil functions and prevents apoptosis amid dysfunctional glutathione redox system. *J. Pineal Res.* 2020; 69(3). DOI: 10.1111/jpi.12676. Доступен по: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12676> (дата обращения 07.06.2021).
25. Reiter R.J., Abreu-Gonzalez P., Marik P.E. et al. Therapeutic algorithm for use of melatonin in patients with COVID-19. *Front. Med.* 2020; 7: 226. DOI: 10.3389/fmed.2020.00226.
26. Reynolds J.L., Dubocovich M.L. Melatonin multifaceted pharmacological actions on melatonin receptors converging to abrogate COVID-19. *J. Pineal Res.* 2021. DOI: 10.1111/jpi.12732. Доступно по: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12732> (дата обращения 13.06.2021).
27. Ricordi C., Pacifici F., Lanzoni G. et al. Dietary and Protective Factors to Halt or Mitigate Progression of Autoimmunity, COVID-19 and Its Associated Metabolic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(6): 3134. DOI: 10.3390/ijms22063134.
28. Srinivasan V., Mohamed M., Kato H. Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: a review. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2012; 6(1): 30–9. DOI: 10.2174/187221412799015317.
29. Sun C., Sun Y., Wu P. et al. Longitudinal multi-omics transition associated with fatality in critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med Exp.* 2021; 9(1): 13. DOI: 10.1186/s40635-021-00373-z.
30. Tan D-X., Hardeland R. Potential utility of melatonin in deadly infectious diseases related to the overreaction of innate immune response and destructive inflammation focus on COVID-19. *Melatonin Res.* 2020; 3(1): 120–43.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I. i dr. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. *Vremennye metodicheskie rekomendacii. Versiya 10.* Moskva: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossijskoj Federacii; 2021. (in Russian)
2. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I. i dr. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infektsii (COVID-19). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii Versiya 9.* Moskva: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoj Federatsii; 2020. (in Russian)
3. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2013. (in Russian)
4. Bespyatykh A.Yu., Brodskiy V.Ya., Burlakova O.V. i dr. Melatonin: teoriya i praktika [Melatonin: theory and practice]. Moskva: MEDPRAKTIKA-M Publ., 2009. (in Russian)
5. Ivanov D.O., Chernova T.M., Pavlova E.B. i soav. Koronavirusnaya infektsiya [Coronavirus infection]. *Pediatr.* 2020; 11(3): 109–17. DOI: 10.17816/PED113109-117 (in Russian)
6. Yokota Sh., Kuroyva E., Nishioka K. Novaya koronavirusnaya bolezni' (COVID-19) i «tsitokinovyy shtorm». [New coronavirus disease (COVID-19) and «cytokine storm»]. *Perspektivy effektivnogo lecheniya s tochki zreniya patofiziologii vospalitel'nogo protsesa. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye.* 2020; 9(4): 13–25. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25 (in Russian)

7. Kuznetsova E.I. Vliyanie melatonina i ego proizvodnykh na oksislitel'noe povrezhdenie belkov i lipidov mitokhondriy pecheni kryv v usloviyakh eksperimental'nogo oksislitel'nogo stressa [Effect of melatonin and its derivatives on oxidative damage to rat mitochondrial proteins and lipids in experimental oxidative stress]. V kn.: Vestnik BGU. 2012; 2: 43–6. (in Russian)
8. Mamchur V.I., Nosivets D.S., Khomyak E.V. Melatonin kak vspomogatel'naya terapiya pri COVID-19 [Melatonin as an adjunct therapy in COVID-19]. Semeynaya meditsina. 2020; 3(89): 13–9. (in Russian)
9. Pogozheva E.Yu., Karateev A.E., Karateev D.E. Melatonin i ego rol' v regulyatsii tsirkadnogo ritma vospalitel'noy reaktsii pri revmatoidnom artrite [Melatonin and its role in regulating circadian rhythm of inflammatory response in rheumatoid arthritis]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008; 46(3): 54–61. (in Russian)
10. Rennebm R. Analiz epidemii COVID-19: eshche odno mnenie i al'ternativnye mery reagirovaniya [Analysis of the COVID-19 epidemic: another opinion and alternative response]. Pediatr. 2020; 11(3): 23–40. DOI: 10.17816/PED11323-40 (in Russian)
11. Rennebm R. Bylo li shiroko rasprostraneno neadekvatnoe lechenie tyazhelykh sluchaev KOVID-19? Mnenie peditra revmatologa [Was there widespread inadequate treatment for severe cases of KOVID-19? Opinion of a pediatrician rheumatologist]. Russian Biomedical Research. 2020; 5(3): 3–13. (in Russian)
12. Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A. i soav. Angiotenzin prevrashchayushchiy ferment 2. Podkhody k patogeneticheskoy terapii COVID-19 [Angiotensin converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy COVID-19]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2020; 97(4): 339–45. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6 (in Russian)
13. Anderson G., Carbone A., Mazzocchi G. Aryl hydrocarbon receptor role in co-ordinating SARS-CoV-2 entry and symptomatology: linking cytotoxicity changes in COVID-19 and cancers; modulation by racial discrimination stress. Biology. 2020; 9(9): 249. DOI: 10.3390/biology9090249.
14. Anderson G., Carbone A., Mazzocchi G. Tryptophan metabolites and aryl hydrocarbon receptor in severe acute respiratory syndrome, coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pathophysiology. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(4): 1597. DOI: 10.3390/ijms22041597.
15. Artigas L., Coma M., Matos-Filipe P. et al. In-silico drug repurposing study predicts the combination of pirlfenidone and melatonin as a promising candidate therapy to reduce SARS-CoV-2 infection progression and respiratory distress caused by cytokine storm. PLOS ONE. 2020; 15(10). Доступен по: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0240149> (дата обращения 15.06.2021).
16. Castillo R.R., Quizon G.R.A., Juco M.J.M. et al. Melatonin as adjuvant treatment for coronavirus disease 2019 pneumonia patients requiring hospitalization (MAC-19 PRO): a case series. Melatonin Research. 2020; 3(3): 297–310. DOI: 10.32794/mr11250063.
17. Darenskaya M., Kolesnikova L., Kolesnikov S. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. Implications for the COVID-19 pandemic. Curr. Pharm. Des. 2021; 27(13): 1618–27. DOI: 10.2174/1381612827666210222113351.
18. DiNicolantonio J.J., McCarty M., Barroso-Aranda J. Melatonin may decrease risk for and aid treatment of COVID-19 and other RNA viral infections. Open Heart. 2021; 8(1): e001568. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001568. Доступен по: <https://openheart.bmj.com/content/8/1/e001568> (дата обращения 15.06.2021).
19. Hardeland R. Melatonin and inflammation-Story of a double-edged blade. J. Pineal Res. 2018; 65(4). DOI: 10.1111/jpi.12525. Доступен по: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpi.12525> (дата обращения 02.06.2021).
20. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. J. Lancet. 2020; 395(10223): 497–506.
21. Al-Hakeim H., Al-Jassas H., Morris G. et al. Increased angiotensin-converting enzyme 2, sRAGE and immune activation, but lowered calcium and magnesium in COVID-19: association with chest CT abnormalities and lowered peripheral oxygen saturation. DOI: 10.1101/2021.03.26.21254383 Доступен по: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.26.21254383v1.full.pdf+html> (дата обращения 10.06.2021).
22. Lawler N.G., Gray N., Kimhofer T. et al. Systemic perturbations in amine and kynurenine metabolism associated with acute SARS-CoV-2 infection and inflammatory cytokine responses. J. Proteome Res. 2021; 20(5): 2796–2811. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00052.
23. Mehrzadi S., Karimi M.Y., Fatemi A. et al. SARS-CoV-2 and other coronaviruses negatively influence mitochondrial quality control: beneficial effects of melatonin. Pharmacol Ther. 2021; 224: 107825. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107825.
24. Naveen Kumar S.K., Hemshekhar M., Jagadish S. et al. Melatonin restores neutrophil functions and prevents apoptosis amid dysfunctional glutathione redox system. J. Pineal Res. 2020; 69(3). DOI: 10.1111/jpi.12676. Доступен по: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12676> (дата обращения 07.06.2021).
25. Reiter R.J., Abreu-Gonzalez P., Marik P.E. et al. Therapeutic algorithm for use of melatonin in patients with COVID-19. Front. Med. 2020; 7: 226. DOI: 10.3389/fmed.2020.00226.
26. Reynolds J.L., Dubocovich M.L. Melatonin multifaceted pharmacological actions on melatonin receptor

- tors converging to abrogate COVID-19. *J Pineal Res.* 2021. DOI: 10.1111/jpi.12732. Доступно по: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12732> (дата обращения 13.06.2021).
27. Ricordi C., Pacifici F., Lanzoni G. et al. Dietary and Protective Factors to Halt or Mitigate Progression of Autoimmunity, COVID-19 and Its Associated Metabolic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(6): 3134. DOI: 10.3390/ijms22063134.
28. Srinivasan V., Mohamed M., Kato H. Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: a review. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2012; 6(1): 30–9. DOI: 10.2174/187221412799015317.
29. Sun C., Sun Y., Wu P. et al. Longitudinal multi-omics transition associated with fatality in critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med Exp.* 2021; 9(1): 13. DOI: 10.1186/s40635-021-00373-z.
30. Tan D-X., Hardeland R. Potential utility of melatonin in deadly infectious diseases related to the overreaction of innate immune response and destructive inflammation focus on COVID-19. *Melatonin Res.* 2020; 3(1): 120–43.

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА

© Виктор Степанович Мякотных, Алёна Петровна Сиденкова,
Виктор Николаевич Мещанинов

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

Контактная информация: Виктор Степанович Мякотных — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и гериатрии. E-mail: vmaykotnykh@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9091-1390>.

Поступила: 28.09.2021

Одобрена: 18.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. Расстройства когнитивных функций, деменция — часто встречающиеся патологические состояния у представителей пожилого и старческого возраста. В мире живут 52 миллиона человек, страдающих деменцией, и почти 8 миллионов случаев заболевания вновь выявляется ежегодно. Сегодня все более популярной становится гипотеза о сочетании многих возраст-ассоциированных заболеваний и патологических состояний, принимающих участие в патогенезе когнитивного дефицита, деменции. На основе использования литературных данных и собственного научного и клинического опыта авторами статьи рассматривается данный вариант формирующейся деменции у пожилых лиц с учетом высокой частоты развития у них не только болезни Альцгеймера, но и цереброваскулярной, эндокринной и других видов патологии. Представлены сведения о классификации, диагностике, лечении сочетанных поражений центральной нервной системы, о методах раннего выявления когнитивного снижения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: когнитивные расстройства; деменция; болезнь Альцгеймера; возраст; пол.

LATE-LIFE COGNITIVE DISORDERS

© Viktor S. Myakotnykh, Alyona P. Sidenkova, Viktor N. Meshchaninov

Ural State Medical University. 620028, Yekaterinburg, Repin str., 2

Contact information: Viktor S. Myakotnykh — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics. E-mail: vmaykotnykh@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9091-1390>.

Received: 28.09.2021

Revised: 18.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. Disorders of cognitive functions, dementia are common pathological conditions in the elderly and senile age. There are 52 million people living with dementia in the world, and almost 8 million cases of the disease are newly detected every year. Today, the hypothesis of a combination of many age-associated diseases and pathological conditions involved in the pathogenesis of cognitive deficits, dementia, is becoming increasingly popular. Based on the use of literature data and their own scientific and clinical experience, the authors of the article consider this variant of developing dementia in the elderly, taking into account the high frequency of developing not only Alzheimer's disease, but also cerebrovascular, endocrine and other types of pathology. The article presents information on the classification, diagnosis, treatment of combined lesions of the central nervous system, methods of early detection of cognitive decline.

KEY WORDS: cognitive disorders; dementia; Alzheimer's disease; age; gender.

ВВЕДЕНИЕ

Одними из наиболее часто встречающихся возраст-ассоциированных патологических состояний являются когнитивные расстройства, представляющие собой нарушения когнитивных функций — психических процессов, необходимых для приобретения знаний [12, 18, 25]. Именно поэтому когнитивные функции часто называют познавательными, необходимыми для рассуждений и работы с информацией. Эти функции отвечают за восприятие, внимание, обучение, память, владение речью, принятие решений, что позволяет нам адаптироваться к новым условиям, справляться с выполнением рутинных и сложных задач, использовать наши знания и опыт. Снижение когнитивных функций ведет к трудностям в усвоении новой информации и навыков. В случаях, когда когнитивные функции снижены настолько, что невозможно выполнять хорошо известные и ранее усвоенные профессиональные и бытовые умения, а также справляться с повседневными задачами в личной, семейной жизни, речь идет о той или иной степени выраженного когнитивного расстройства, о деменции [5, 18, 25].

Существует несколько определений деменции, но все они так или иначе подчеркивают тот факт, что деменция — это приобретенное, но никак не врожденное слабоумие. И поэтому не стоит путать и отождествлять деменцию с врожденной умственной отсталостью, определяемой термином «олигофрения», несмотря на то что олигофрения также в большинстве своем является приобретенной патологией, но в отличие от деменции — в период внутриутробного развития или же непосредственно во время родового акта.

ВОПРОСЫ ВОЗРАСТНОЙ НОРМЫ

Прежде чем рассматривать те или иные варианты когнитивных нарушений, деменции у представителей пожилого и старческого возраста, следует внести ясность в понимание возрастзависимых, физиологических особенностей познавательной деятельности. Когда речь идет о детях, подростках, мы прекрасно понимаем, что возможности их познавательной деятельности не такие, как у взрослых. Но в пожилом и старческом возрасте, так же, как и в детском, есть свои особенности процесса познания. Эти особенности не укладываются в понятие патологии, но заставляют задуматься о некоей физиологической воз-

растной норме. И поэтому в процессе диагностики когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста необходимо иметь в виду возрастные, физиологические особенности индивидуума. При нормальном старении в целом сохраняются: память на текущие и отдаленные события жизни; приобретенные в прошлом навыки; словарный запас; способность к обобщениям и вынесению умозаключений; общие знания; функции гнозиса и праксиса в целом. Но даже при этом условии когнитивные функции все же претерпевают некоторые изменения:

- уменьшается скорость реакции на внешние стимулы, это проявляется незначительной замедленностью мнестико-интеллектуальных процессов;
- снижается способность концентрировать внимание в течение длительного времени, поэтому быстрее, чем в более молодые годы, наступает интеллектуальная усталость, человек чаще отвлекается при умственной нагрузке;
- снижается объем оперативной памяти, поэтому трудно одновременно работать с несколькими источниками информации;
- снижается способность быстро переключать внимание; появляется определенная интеллектуальная ригидность.

Таким образом, при нормальном старении могут незначительно меняться только показатели нейродинамики, сами же когнитивные функции сохранены. Это позволяет нормально стареющему человеку сохранять прежний уровень интеллектуальной, социальной активности, быть не только адаптированным, но и успешным во всех сферах его деятельности [11, 12]. И когда Вы слышите жалобы на забывчивость, частую отвлекаемость, рассеянность, Вам, как врачу, необходимо ответить на вопрос: «Кто перед Вами: пациент с тем или иным когнитивным расстройством или стареющий человек, обративший внимание на то, что его ум стал не таким острым как прежде?» Для ответа на этот вопрос необходимо предпринять следующие шаги: а) уточнить, есть ли снижение уровня функционирования человека по сравнению с периодом, когда эти жалобы отсутствовали; б) «измерить» когнитивные функции с помощью специальных шкал. Это позволит объективизировать жалобы пожилого пациента и уточнить выраженность его когнитивного снижения. В результате такого диагностического процесса можно не только ответить на вопрос: «Кто перед Вами: нормально стареющий человек или пациент с ког-

нитивным расстройством?», но и определить выраженность когнитивного снижения и вид когнитивного расстройства — легкое (умеренное) расстройство или деменция [25, 51].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ, ДЕМЕНЦИИ

Деменция рассматривается многими исследователями как эпидемия XXI века. Сегодня в мире живут 52 миллиона человек с деменцией, и почти 8 миллионов случаев заболевания выявляют каждый год. По оценке ВОЗ, к 2050 году число людей с деменцией приблизится к 150 миллионам. Тем не менее считается, что при соблюдении ряда превентивных мер вероятность формирования деменции возможно понизить на 40% [5].

По поводу распространенности когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции, сколько-либо отчетливых статистических данных не существует в силу многих причин, основная из которых — техническая невозможность обследования за короткий промежуток времени всей человеческой популяции.

Наиболее распространенной причиной деменции считается болезнь Альцгеймера (БА). На нее приходится, по данным зарубежных исследователей, 60–70% всех случаев, хотя в разных странах показатели распространенности БА существенно различаются. В США, например, 1,6% населения в возрасте 65–74 лет страдают БА, в 75–84 лет — 19%, в возрасте 84 лет и старше — 42% [40, 48]. В других странах распространенность БА составляет 0,4–0,5%, а среди населения так называемых слаборазвитых стран случаи заболевания встречаются значительно реже, чем в странах с высоким экономическим и образовательным потенциалом [12, 31, 48, 49]. Возможно, это связано с низкими показателями средней продолжительности жизни населения развивающихся стран, и при этом условии возрастная зависимость БА не успевает себя проявить. В России распространенность БА до недавнего времени оценивалась в 0,89–1,0%, а сосудистой деменции — в 5,4% среди лиц старше 60 лет [19, 48]. Диагностика, в том числе ранняя, когнитивных нарушений и деменции обычно не вызывает больших затруднений при условии обследования пациента пожилого и старческого возраста у специалиста — психиатра. Но согласно положениям Закона и психиатрической помощи [6], для этого в подавляющем большинстве

случаев необходимо согласие самого пациента или его родственников, которое по разным причинам удастся получить далеко не всегда. Консультация врача-гериатра, несмотря на прописанные в его Профессиональном стандарте положения [16], также не может решить проблему окончательной диагностики деменции. И это связано как с медицинскими, так и с юридическими аспектами. Именно поэтому количество диагностированных случаев деменции в нашей стране значительно меньше, чем реальное число лиц пожилого и старческого возраста, страдающих этим недугом.

Деменция оказывает физическое, психологическое, социальное и экономическое воздействие не только на страдающих ею людей, но и на людей, осуществляющих уход за ними, на семьи и общество в целом. Нашими исследованиями показано, что 74,7% людей, ухаживающих за больными деменцией, в течение 1–2 лет приобретают те или иные черты психического расстройства — невротической (48,1%), тревожной-депрессивной (17,7%) и аффективной (8,9%) окраски [13].

ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Деменция — так называемый «зонтичный» термин, объединяющий сразу несколько видов болезней со сходными симптомами и конечными результатами. И до сего времени трудно сказать, представляет ли БА основу деменции, или все же деменция — результат многих сочетающихся между собой у одного и того же пациента патологий [2, 48]. Для того чтобы ближе подойти к решению этой давно дискутируемой проблемы, нужно более подробно остановиться на факторах риска формирования когнитивных расстройств, деменции.

Все факторы риска можно подразделить на неустраняемые, т.е. не подлежащие коррекции, и устранимые, коррекция которых возможна.

К неустраняемым факторам формирования деменции относится, кроме пожилого и старческого возраста, пол заболевших. У мужчин вероятность развития данной патологии ниже, даже с поправкой на меньшую продолжительность жизни. Считается, что эти различия связаны с наблюдаемой разницей в количестве и качестве нейронов и нейронных сетей у представителей разного пола [3, 12]. Из данных, полученных членами Ассоциации изучения болезни Альцгеймера (США), следует, что 2/3 страдающих деменцией — женщины. В наших исследованиях этот показатель

доходит до 84,6% [12]. У женщин деменция протекает в более тяжелых клинических формах, чем у мужчин, они быстрее теряют познавательные способности [44]. Имеет значение количество детей, рожденных женщиной. Согласно представленной на Международной конференции в Чикаго (США) статистике, включавшей 14 595 наблюдений, женщины, у которых было трое детей и более, имели на 12% меньшую вероятность деменции, чем их сверстницы с одним ребенком. А у женщины, которая в общей сложности провела на 12,5% больше месяцев беременности, чем среднестатистическая и в остальном идентичная женщина, риск развития БА был примерно на 20% ниже [38]. Указанные зависимости сохранялись после учета всех возможных поправок: влияния лишнего веса, перенесенных инсультов и др. Предполагается, что под воздействием беременности и материнства в организме женщины происходит гормональная перестройка «накапливающегося» характера. И чем больше времени женщина провела в таком состоянии за всю свою жизнь, тем ниже вероятность образования у нее амилоидных бляшек — важнейшего субстрата нейродегенеративной патологии [29, 47, 55].

К неустранимым факторам риска когнитивных нарушений можно отнести и неблагоприятную наследственность. Выделяют даже семейно-наследственную причину деменций. Семейные формы первичных деменций, в частности БА, составляют около 10% от всех случаев заболевания. Комбинация генетических и гистопатологических данных лежит в основе формирования амилоидной гипотезы БА [57]. Масштабное исследование, проведенное в Швеции с участием 11 884 близнецовых пар, среди которых 392 страдали БА, показало, что наследуемость заболевания может составлять от 58 до 79% [37]. Но наследственный фактор, как известно, играет негативную роль при целом ряде возраст-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе цереброваскулярных, ведущих к вторичной, «симптоматической» деменции, при сахарном диабете и т.д.

При множестве устранимых факторов риска когнитивных нарушений основные из них три. Первый и наиболее неоднозначный фактор — потребление алкоголя. Согласно французским исследованиям на выборке в десятки тысяч человек, мужчины с явно избыточным потреблением алкоголя повышали свой риск формирования деменции в 3,36 раза, женщины — в 3,34 раза. В среднем алкоголь повы-

шает вероятность деменции на 20%, но только у тех, кто пьет более 210 мл чистого алкоголя в неделю [55]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что у лиц, потребляющих алкоголь в меньших количествах, в эквиваленте не более 28 мл спирта в день, на 26–28% меньше вероятность развития деменции [43, 55].

Второй фактор риска — серьезная травма головы в пожилом возрасте. Например, среди пожилых канадцев, перенесших травму, в среднем через четыре года в каждом шестом случае развивалась деменция, что почти вдвое выше среднего риска [55].

Третий фактор риска — загрязнение воздуха, в особенности продуктами горения древесины и выхлопными газами автомобилей. Эти факторы повышают вероятность развития когнитивных расстройств и деменции в пожилом возрасте соответственно на 74 и 66% [50].

В самые последние годы все чаще в качестве серьезного фактора риска когнитивных нарушений стали позиционировать нехватку образования. Этот фактор особенно влияет на развитие ранней деменции, в возрасте до 45 лет, риск которой для лиц без высшего и законченного среднего образования выше на 60%. Отсюда положение о полезности так называемого когнитивного резерва и продолжения образования на протяжении всей жизни, в любом возрасте [12, 49].

Люди с нарушением слуха в возрасте от 45 до 65 лет на 90% чаще остальных становятся жертвами деменции. Артериальная гипертензия и ожирение повышают риск деменции на 60%. После 65 лет главными «ускорителями» деменции выступают депрессия (поднимает вероятность деменции на 90%), курение (на 60%) и социальная изоляция (тоже на 60%). Сахарный диабет увеличивает риск деменции на 50%, недостаток физической активности — на 40% [55].

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ОСНОВЫ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

В МКБ-10 когнитивные расстройства представлены легким когнитивным расстройством (F06.7) и деменциями (F00-03). В последние годы нередко используется также термин «мягкое когнитивное снижение» [21] как вариант начальных проявлений когнитивной дисфункции.

Выделяют первичные, вторичные и смешанные деменции. Первичные деменции формируются в результате поражения деген-

неративным процессом наиболее уязвимых для него участков мозга, отвечающих за формирование когнитивных функций. К первичным деменциям относятся БА, болезни телец Леви, Паркинсона, Гентингтона и др. Для первичных деменций характерны постепенное начало, неуклонно-прогредиентное течение, клинически специфический когнитивный профиль, отсутствие признаков экзогенных поражений, выявляемых, в частности, с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Вторичные деменции — следствие заболеваний, при которых патологический процесс поражает головной мозг не избирательно, а наравне с другими органами. Примеры вторичных деменций: сосудистая деменция, нормотензивная гидроцефалия, дисметаболические энцефалопатии, в частности, алкогольная, гипоксическая, деменция при гипотиреозе, при дефицитах витаминов В₁, В₁₂, фолиевой кислоты, белков, при интоксикации солями металлов (алюминия, цинка, меди) и лекарственными препаратами (холинолитиками, барбитуратами, бензодиазепинами, нейролептиками, солями лития и др.), как следствие нейроинфекций и демиелинизирующих заболеваний (ВИЧ, болезнь Крейтцфельда–Якоба, прогрессивный паралич, рассеянный склероз, последствия менингоэнцефалитов, посттравматическая деменция и т.д.).

Смешанная деменция, по сути, является полифакторным расстройством и развивается в результате сочетанного воздействия на структуры головного мозга двух и более патологических процессов, один из которых — дегенеративный. Примером наиболее частой формы такой деменции является деменция вследствие БА и цереброваскулярной болезни. К преобладанию именно такого варианта деменции у представителей пожилого и старческого возраста склоняются сегодня многие исследователи [2, 12, 48]. И связано это с множеством факторов.

ОБОСНОВАНИЕ СМЕШАННЫХ ФОРМ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Выявлены общие нейрохимические параметры при первичных и вторичных деменциях. Согласно холинергической гипотезе патогенеза деменций, холинергический дефицит вненозологичен, и тяжесть нарушений памяти соотносится с нарушением функционирования глутаматной системы при любом вари-

анте деменций. Нейрохимические, нейровизуализационные, генетические исследования также выявляют единые патогенетические звенья сосудистого и первично-дегенеративного поражения головного мозга. Более того, установлены общие факторы риска развития БА и сосудистой деменции: артериальная гипертензия у лиц среднего (45–59 лет) возраста, гиперхолестеринемия с увеличением уровня липопротеидов низкой плотности, сахарный диабет, атеросклероз сонных артерий, курение.

Обращают на себя внимание два обстоятельства, возникающих в процессе диагностики какой-либо конкретной клинической формы деменции, в частности БА, у пациентов пожилого и старческого возраста в России. Это, во-первых, редкость окончательного диагноза БА, а во-вторых, очень частое присутствие мультиморбидности [12, 22], вследствие которой причиной развивающейся деменции могут быть и многие другие патологии, а не только БА. И это при том, что мировая статистика свидетельствует о преобладании именно БА в структуре возраст-ассоциированных когнитивных расстройств. Не исключено также влияние на процесс диагностики и некоторых других факторов, таких, например, как трудности в диагностике БА при явном присутствии сердечно-сосудистых, эндокринных и других заболеваний, необходимость решения вопроса о дееспособности пациента и т.д. Имеет значение и отсутствие средств специфического лечения БА при большой палитре эффективных методов лечения, используемых в терапии иной возраст-ассоциированной патологии.

Действительно, при нарастающих когнитивных расстройствах в пожилом и старческом возрасте мы нередко имеем дело не с одной церебральной патологией, а с их сочетанием, скорее всего — с комбинацией двух–трех заболеваний и/или патологических состояний (например, БА, цереброваскулярной болезни, сахарного диабета). Данное предположение находит свое подтверждение не только в общности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и наиболее тяжелого течения БА в пожилом и старческом возрасте. Установлено, что у лиц, страдающих БА, снижается уровень эндогенного инсулина в головном мозге и в связи с этим даже предложено рассматривать БА в качестве сахарного диабета 3-го типа [9, 39]. В недавно представленных американскими авторами результатах исследований указывается

на то, что в зависимости от расы у 50,6–70,7% пациентов, страдавших БА, были обнаружены признаки других патологий, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, и только у 19,5–42,0% больных БА протекала как изолированная форма деменции [27]. Это предполагает, что даже при самом точном диагнозе БА нельзя исключить ту или иную степень участия в формировании и прогрессировании деменции иных, кроме данного заболевания, патологий. Это особенно актуально для представителей пожилого и старческого возраста со свойственной им полиморбидностью [12, 22, 23, 48]. Соблюдение рекомендованной для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний диеты, сохранение физической и интеллектуальной активности в преклонном возрасте, прием некоторых витаминных препаратов способствуют, как оказалось, профилактике не только сердечно-сосудистой патологии, но и БА [9, 45].

Весьма интересными и неоднозначными представляются данные о преимущественном поражении тех или иных структур головного мозга при разных нозологических вариантах деменции. В процессе формирования БА происходит процесс потери нейронов и синаптических связей в корковых и некоторых подкорковых структурах головного мозга. Итогом является атрофия и дегенерация височных и теменных долей головного мозга, участков фронтальной коры и поясной извилины [58]. Но ни бета-амилоид, ни тау-белок, являющиеся морфологической основой БА, не обладают доказанной избирательностью поражения определенных структур головного мозга. Известно лишь, что отложения бета-амилоида преимущественно в митохондриях нервных клеток нарушают гомеостаз ионов кальция в нейронах и даже могут спровоцировать их апоптоз. Кроме того, бета-амилоид может тормозить деятельность ряда ферментов и негативно влиять на процессы утилизации глюкозы в структурах головного мозга [10, 32]. Но такие же изменения сопровождают, как известно, атрофические процессы иного происхождения, в частности сосудистого и токсического. Вторичные воспалительные процессы тоже не объясняют ни причин деменции, ни локализации поражения тех или иных структур головного мозга именно при БА, так как воспаление сопутствует повреждению тканей практически при любом заболевании. Более того, амилоидоз поражает не только головной мозг, но и многие другие органы и системы, в том числе сердечно-сосудистую, и это обще-

известно. Высказывается даже мысль о том, что у БА существует не одна, а множество причин, и именно поэтому заболевание может быть клинически неоднородным [28].

Таким образом, у лиц преклонного возраста, даже несмотря на практически неоспоримое подтверждение диагноза БА, не следует ограничиваться данным «приговором», а продолжить тщательное и углубленное обследование каждого пациента с целью выявления коморбидной БА патологии.

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Существуют принципиальные различия между диагностикой когнитивных расстройств как таковых и диагностикой конкретных клинических форм деменции.

Самый важный этап в диагностике когнитивных нарушений — это их наиболее раннее выявление. Именно ранняя диагностика способствует ранней же профилактике формирования деменции вплоть до недопущения значительного усиления когнитивных расстройств [8, 20]. Но отличительной особенностью когнитивных расстройств является их постепенное развитие, что в значительной степени мешает ранней диагностике. Более того, жалобы пациентов при возрастной когнитивной дисфункции, при легком когнитивном расстройстве и при деменции похожи. Чаще это жалобы на забывчивость, которую как сам пациент, так и окружающие его лица, в том числе врачи, трактуют как нормальные проявления старения [18]. Тем не менее критерии легкого (умеренного) когнитивного расстройства все же существуют. К ним относятся: жалобы на забывчивость; признаки ухудшения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой; объективные свидетельства, полученные с помощью нейропсихологических тестов; отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности; отсутствие признаков деменции (например, при оценке по шкале MMSE пациент набирает 25–27 баллов).

Пациенты с умеренными когнитивными расстройствами нуждаются в наблюдении, регулярной повторной оценке их когнитивных функций, коррекции факторов неблагоприятного влияния на психические функции. Это факторы сердечно-сосудистого риска, сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, дефицит витаминов группы В, витамина D, фолиевой кислоты и т.д. Многочис-

ленные исследования указывают на весьма определенные коррелятивные взаимоотношения между снижением когнитивных возможностей у пожилых людей и одновременным уменьшением минеральной плотности кости, особенно у женщин. Можно предположить, что существуют некоторые общие патогенетические механизмы развития слабоумия, БА и остеопороза. Это подтверждается тем, что у пациентов с БА выявлен повышенный метаболизм костной ткани. Об этом свидетельствуют повышенные уровни остеокальцина в сыворотке крови и гидроксипролина в моче при БА [11, 17].

Прижизненная диагностика БА у гериатрических пациентов весьма затруднительна и основывается более на субъективных, анамнестических данных, чем на объективной ситуации. Существующие шкалы, с помощью которых можно определить наличие и степень выраженности когнитивных нарушений, в своей результативной части дают представление именно о расстройствах познавательных функций, но не о причинах данных расстройств. Поскольку у пациента пожилого и старческого возраста в подавляющем большинстве случаев присутствуют признаки сердечно-сосудистых заболеваний, а когнитивные нарушения наиболее часто манифестируют расстройствами запоминания и воспроизведения, то первичный диагноз патологии, вызывающей данные когнитивные расстройства, чаще связывается с цереброваскулярными патологическими процессами. Только при достаточно продолжительном, динамическом наблюдении пациента можно исключить прогрессирование хронической ишемии головного мозга по трем давно известным стадиям [24]. И только в данной ситуации, при отсутствии иных возможных причин поражения структур головного мозга, клиническое мышление врача склоняется к диагностике БА. Этому способствует развитие таких характерных именно для БА патологических проявлений, как парафазии, потеря навыков чтения и письма, отклонения в поведении, бредовые расстройства и т.д. [26, 36, 41, 52]. Реже, в случаях присутствия зрительных галлюцинаций, экстрапирамидных гиперкинезов, отчетливых колебаний расстройств мышления в течение суток диагностическая мысль «поворачивается» в сторону предположительного диагноза нарастающей деменции с тельцами Леви [15, 56]. При отчетливых патологических расстройствах эмоций, личности, поведения может быть предположен диа-

гноз лобно-височной деменции [25, 53]. При этом практикующими врачами почти не рассматриваются варианты интоксикационных, дисметаболических, постгипоксических и многих иных вариантов когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста.

В диагностике БА могут помочь некоторые методики, такие как, например, методы нейровизуализации, в том числе КТ, МРТ, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Но выявляемые при этом изменения могут быть связаны отнюдь не только с БА, но и с целым рядом других заболеваний нервной системы. В связи с этим названные методы, конечно же, помогают клиницисту в диагностике, но их результаты, к сожалению, не являются абсолютно достоверным и окончательным подтверждением диагноза именно БА. Оказалось, что даже нередко позиционируемое в качестве облигатного нейровизуализационного признака БА уменьшение объема гиппокампа, миндалины, медиальных отделов височной доли, задней части поясной извилины не только не коррелируют с тяжестью симптомов БА, но и не являются строго специфичными для данного заболевания [33]. С другой стороны, в более молодом возрасте, например в 40–60 лет, при проведении диагностического поиска можно действовать методом исключения, отрицая возможное участие в этиологии и патогенезе деменции других, кроме БА, факторов — сосудистых, токсических, некоторых метаболических. Особое внимание следует уделять таким «находкам» при проведении МРТ, как мелкие, множественные лакунарные инфаркты, лейкоареоз, свидетельствующим о преимущественно сосудистом поражении головного мозга [12, 25]. Пожалуй, наиболее «продвинутой» методикой диагностики БА на сегодняшний день можно считать определение отложений бета-амилоида в мозге при введении в организм некоего состава В (PiB), включающего короткоживущий радиоактивный изотоп углерода C_{11} . Данная методика, разработанная в Питтсбургском университете (США), позволяет визуализировать с помощью ПЭТ распределение амилоида в организме, в том числе в головном мозге [42]. Но проводимые исследования являются пока весьма дорогостоящими и не всем доступными. В качестве альтернативы для диагностики БА предлагается определение содержания бета-амилоида и тау-белка в спинномозговой жидкости [46], в буккальном эпителии [7, 14]. В наших недавних исследованиях [1] установлены корреляции амнезии, нарушения речи,

праксиса, гнозиса с признаками патологии ротовой жидкости и буккального эпителия. Это свидетельствует о существующей прямой корреляции нейродегенеративного процесса, патогенетически связанного с БА, и процессов системного воспаления и дегенерации буккального эпителия. Полученные результаты могут использоваться в прижизненной диагностике БА.

Тем не менее, исходя из сказанного, ранняя прижизненная диагностика БА по-прежнему опирается в основном на возрастные характеристики, известные клинические признаки и анамнестические данные о динамике развития патологического процесса. Но заболеваемость сердечно-сосудистой, в том числе цереброваскулярной, патологией также неуклонно возрастает при увеличении возраста. Однако именно при БА гораздо более отчетливо и детально, чем при хронической ишемии головного мозга, описано прогрессирование психопатологической симптоматики, а выявление таких опорных симптомов, как апраксия, агнозия, имплицитная память, рассматривается в качестве второй стадии БА — стадии ранней деменции. Появление же парафазий, расстройств долговременной памяти наряду с расстройствами поведения, эмоциональной лабильностью, агрессивностью с сопротивлением лицам, пытающимся оказать помощь, бредовыми идеями и вовсе заставляет предположить третью стадию БА — стадию умеренной деменции. Возможно, такое положение дел связано с тем, что психопатологические изменения при БА изучались и описывались преимущественно специалистами-психиатрами, а таковые же изменения психики при хронической ишемии головного мозга — неврологами, которые традиционно больше внимания уделяют неврологическим дефектам, чем психическим отклонениям.

Согласно критериям, предложенным Национальным институтом неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (NINDS) и Ассоциацией БА (ADRD) (США) для постановки окончательного диагноза БА рекомендуется проведение гистопатологического анализа тканей головного мозга [34]. И хотя в большинстве случаев прижизненный и посмертный диагнозы БА совпадают [30, 34], указанная рекомендация заставляет усомниться в точности прижизненного диагноза БА, тогда как вторичные деменции диагностируются значительно уверенней. Особенно сложной остается первичная прижизненная диагностика БА в качестве единственной

причины нарастающего слабоумия у представителей пожилого и старческого возраста. Именно поэтому в процессе диагностики мягкого когнитивного снижения мы не заостряем внимание на нозологическом его варианте, а сосредотачиваем усилия на проведении ранних профилактических мероприятий [21]. Это вполне логично с точки зрения того, что для БА все-таки не существует методов точной и неоспоримой диагностики.

Для определения вероятной причины когнитивного расстройства применяют методы физикального обследования, лабораторной и инструментальной диагностики, позволяющие уточнить этиологию и преимущественную локализацию патологического процесса. Данные обследования позволяют обнаружить признаки соматических заболеваний и патологических состояний, способных привести к формированию когнитивных нарушений или усугублению их тяжести. И это могут быть не только многие заболевания и дефицитарные состояния, но и нежелательные эффекты полипрагмазии. У лиц пожилого и старческого возраста коморбидные когнитивному дефициту заболевания встречаются крайне часто и могут быть причиной быстрого ухудшения когнитивного статуса пациента [11].

С учетом представления о том, что в пожилом и старческом возрасте чаще встречаются когнитивные расстройства на основе сочетания БА и цереброваскулярного заболевания [2, 12, 48], мы попытались распределить основные варианты такой сочетанной деменции на три категории согласно критериям, представленным отечественными исследователями [4]:

- А. Признаки БА и цереброваскулярной патологии присутствуют у данного пациента примерно в равной степени.
- Б. Преобладают клинические признаки БА.
- В. Преобладают клинические признаки цереброваскулярного заболевания.

Данное подразделение позволило нам для каждого варианта сочетанного патологического процесса выделить наиболее характерные основные и дополнительные диагностические критерии, которые представлены ниже.

А. Признаки БА и цереброваскулярной патологии присутствуют у данного пациента примерно в равной степени.

Основные диагностические критерии: наличие полимодального когнитивного дефицита (нарушения памяти и управляющих функций).

Дополнительные диагностические критерии: выявленные при инструментальном

исследовании признаки сочетанного сосудистого и нейродегенеративного повреждения головного мозга.

Б. Преобладают клинические признаки БА.

Основные диагностические критерии: наличие в клинической картине ведущих признаков БА, дополняемых двумя или более критериями сосудистого когнитивного расстройства.

Дополнительные диагностические критерии: а) наличие признаков нарушения нейродинамических и управляющих функций по данным нейропсихологического исследования на ранней стадии деменции (например, «тест слежения», символично-цифровой тест); б) наличие сосудистых факторов риска, например, инсульта в анамнезе, очаговой неврологической симптоматики; в) наличие инструментальных признаков, свидетельствующих о цереброваскулярной болезни; г) нарушения накопления биологического аналога глюкозы — 2-фтор-2-дезоксид-глюкоза (18-ФДГ) по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в проекции базальных ядер и лобных долей и/или таламуса и/или переднего отдела поясной извилины. Для диагностического использования в молекулы ФДГ химическим способом внедряют радиоактивный изотоп фтора — «фтор-18». Пораженные клетки головного мозга гораздо интенсивнее остальных потребляют глюкозу, это позволяет при помощи ПЭТ-сканера зарегистрировать участки накопления препарата — скопления патологически измененных клеток.

В. Преобладают клинические признаки цереброваскулярного заболевания.

Основные диагностические критерии: клинико-нейропсихологические и инструментальные признаки сосудистых когнитивных нарушений плюс два или более дополнительных «нейродегенеративных» признаков БА.

Дополнительные диагностические критерии: а) нарушения речи — амнестическая, семантическая афазия; б) расстройства зрительно-пространственных функций и кратковременной вербальной памяти; в) атрофические изменения теменно-височных отделов коры и/или заднего отдела поясной извилины головного мозга на МРТ; г) снижение уровня бета-амилоидного белка (<380 пг/мл) и повышение тау-протеина (>320 пг/мл) в ликворе; г) снижение уровня нейрональных маркеров N-ацетиласпартата (НАА), глутамата и глутамин (Glx) и повышение уровня лактата в заднем отделе поясной извилины по данным спектрального анализа (МРС); д) нарушение накопления 18-ФДГ по данным ПЭТ в про-

екции переднего отдела поясной извилины и базальных ганглиев и/или височно-теменных отделов мозга.

Разумеется, далеко не все клиники могут себе позволить провести полный диагностический спектр предлагаемого алгоритма. Но, как показала практика, вполне достаточными для предположительного диагноза сочетанного варианта когнитивного дефицита оказываются даже традиционные методы исследования, а использование ПЭТ и определение уровня нейрональных маркеров лишь уточняет степень выраженности и участия той или иной фоновой для когнитивного снижения патологии в общем дементирующем процессе. Кроме того, при позитивном эффекте от использования сосудистой, микроциркуляторной терапии у пациентов с подозрением на сочетанные варианты деменции участие цереброваскулярного фактора представляется очевидным.

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Специфических, этиопатогенетических методов лечения БА пока, к сожалению, не разработано, и существующие методики являются в своей основе паллиативными. Сердечно-сосудистые заболевания, наоборот, успешно лечатся с использованием множества современных средств медикаментозной и немедикаментозной терапии, и при этом риск развития когнитивных нарушений, деменции в значительной степени снижается, что даже сопровождается снижением показателей биологического возраста пациентов [11, 12]. Конечно же, в течение многих лет велись разработки лекарственных препаратов, которые могли бы воздействовать на ведущие патогенетические звенья БА — бета-амилоид и тау-белок. В научно-исследовательской лаборатории фармацевтической компании Merck & Co. (США) проводились клинические испытания лекарственного препарата «Верубецестат», который относится к ингибиторам фермента бета-секретазы, участвующего в образовании бета-амилоида. Но, согласно последним сообщениям, эти исследования были прекращены из-за низкой эффективности препарата [35]. Потерпели неудачу фармацевтические компании Pfizer Inc. и Johnson & Johnson (США), проводившие испытания препарата «Бапинеизумаб», представляющего собой искусственное антиамилоидное антитело [59]. Реальных путей воздействия на

тау-белок также пока не найдено, хотя поиски ведутся достаточно активно [54].

Если же рассматривать нарастающее старческое слабоумие в качестве сочетания нескольких патологических процессов, то появляется возможность частичного или даже полного «выключения» из многозвенной патогенетической цепи некоторых ее звеньев. Например, при сочетании БА и цереброваскулярного заболевания в качестве причин нарастающего слабоумия вполне возможно целенаправленное патогенетически обусловленное воздействие на сосудистое звено комбинированной патологии. Используются в таких случаях фармакологические средства, действие которых направлено на профилактику и лечение атеросклероза, артериальной гипертензии, нормализацию микроциркуляторной и/или венозной составляющей мозгового кровообращения. Одновременное применение традиционно используемых в лечении когнитивных расстройств лекарственных препаратов — обратимых ингибиторов холинэстеразы (донепезил, экселон, ривастигмин, галантамин, нейромидин и др.) и антагонистов NMDA-рецепторов (мемантин, мемантинол и др.) позитивным образом повлияет на оба звена патогенеза когнитивных нарушений — сосудистое и нейродегенеративное. Использование так называемых предшественников ацетилхолина, например, глиатиллина, цитиколина (цераксона), не считается бесспорно эффективным при лечении БА. Но эти препараты, являясь предшественниками ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны, преимущественно фосфолипидов, нередко оказываются эффективными при лечении когнитивных нарушений, вызванных хронической гипоксией головного мозга. И поэтому отчетливо позитивный результат их применения может рассматриваться как своего рода диагностический тест на присутствие цереброваскулярной патологии в качестве одной из причин дементирующего процесса [48]. При подозрении на сосуществование БА с нейротоксической патологией, с расстройствами метаболизма, возникающими на фоне сахарного диабета, например, полезным может оказаться добавление к терапии препаратов тиоктовой кислоты. Рассматривается вопрос о благоприятном эффекте лечения деменции препаратами инсулина, применяемыми интраназально [39]. Имеются сведения о положительных результатах лечения сочетаний БА с иными вариантами деменции с помощью препаратов пептидного

ряда, в частности церебролизина, кортексина, обладающих нейротрофическими свойствами [27]. Эти лекарственные средства с помощью имеющихся в их составе аналогов фактора роста нервов (BDNF) могут воздействовать на метаболическое звено комбинированной церебральной патологии с образованием новых нейронных пулов, в том числе активизируя процесс дифференциации стволовых клеток-предшественников [48].

Что же касается психосоциальных направлений в лечении деменции, то здесь не видится принципиальных различий по отношению к тем или иным нозологическим вариантам когнитивных расстройств. Но практически все виды психосоциального, психотерапевтического воздействия, такие как поведенческие, эмоциональные, когнитивные, стимуляторно-ориентированные, оказываются полезными только у пациентов с манифестными клиническими проявлениями когнитивных расстройств, при так называемом мягком когнитивном снижении [21]. Они имеют своей целью не столько остановить процесс нарастающего слабоумия, сколько приспособиться сосуществовать с ним. То же самое можно сказать в отношении осуществления мероприятий по уходу за пациентами, страдающими синдромом старческой астении, основным клиническим проявлением которой, по нашему мнению, как раз и является деменция той или иной степени выраженности [11, 12].

Таким образом, в лечении и профилактике когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста следует использовать все возможные терапевтические мероприятия этиопатогенетического и симптоматического уровней, направленные на преодоление когнитивного дефицита с учетом множества патологических процессов, участвующих в его формировании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленного материала очевидно, что в пожилом и старческом возрасте когнитивные расстройства имеют преимущественно сочетанное происхождение. Это связано с тем, что в процессе старения происходит нарастание мультиморбидности, и многие из возраст-ассоциированных заболеваний могут стать одним из патогенетических звеньев дементирующего процесса даже несмотря на преобладание в нем БА. В отличие от методов диагностики последней, которые все же не дают стопроцентного и неоспоримого резуль-

тата, диагностика других вариантов патологии, которые могут служить патогенетическим «фоном» деменции, представляется более надежной, методически отработанной. В связи с этим терапевтические мероприятия, направленные на лечение сердечно-сосудистой, эндокринной, интоксикационной патологии, могут оказаться весьма полезными в плане «выключения» из патогенетической цепи когнитивного расстройства целого ряда факторов. При этом, конечно же, сохраняются все виды традиционного лечения, направленные на нормализацию, стабилизацию именно когнитивных функций: воздействие на выработку и накопление ацетилхолина, на глутаматергические факторы и т.д. Подобного рода подходы к диагностике и лечению когнитивных нарушений в течение многих лет осуществляются в нашей клинике и приносят исключительно позитивные результаты.

Статья подготовлена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на 2021–2023 гг., рег. № 121030900298-9, тема: «Индивидуализация подбора комплексной геронпрофилактической терапии».

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарный В.В., Сиденкова А.П., Резайкин А.В. и др. Возможность использования результатов исследования ротовой жидкости и буккального эпителия в диагностике болезни Альцгеймера. Успехи геронтол. 2021; 34(4): 550–7. DOI: 10.34922/AE.2021.34.4.007.
2. Березуцкий М.А., Дурнова Н.А., Андропова Т.А., Синичкина О.В. Болезнь Альцгеймера: экспериментальные и клинические исследования нейробиологических эффектов природных фармакологических средств китайской медицины (обзор литературы). Успехи геронтол. 2020; 33 (2): 273–81. DOI: 10.34922/AE.2020.33.2.008.
3. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Мозг мужчины, мозг женщины. М.: РАМН; 2014.
4. Воронина Е.О. Деменция при сочетанных органических процессах позднего возраста (сосудистом и атрофических): клинко-психопатологические и патогенетические аспекты. Автореф. дис.... канд. мед. наук. М.; 2007.
5. Деменция. Сайт ВОЗ. Доступен по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia>, 2020 (дата обращения 19.09.2021).
6. Закон РФ от 2 июля 1992 г. N 3185-1. О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании. С изменениями и дополнениями. Доступен по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4205/ (дата обращения 19.09.2021).
7. Зуев В.А., Дятлова А.С., Линькова Н.С., Кветная Т.В. Экспрессия ab42, t-протеина, p16, p53 в буккальном эпителии: перспективы диагностики болезни Альцгеймера и темпа старения организма. Бюлл. exper. биол. 2018; 11: 627–31.
8. Казаковцев Б.А., Поташева А.П., Сиденкова А.П. Бригадные формы оказания психиатрической помощи в российской федерации. Психическое здоровье. 2006; 4 (1): 15–21.
9. Коберская Н.Н. Ранняя диагностика и терапия болезни Альцгеймера. Эффективная фармакотерапия. 2017; 31: 20–7.
10. Комлева Ю.К., Кувачева Н.В., Лопатина О.Л. и др. Современные представления о патогенезе болезни Альцгеймера: новые подходы к фармакотерапии (обзор). Современные технологии в медицине. 2015; 7(3): 138–48. DOI: 10.17691/stm2015.7.3.19.
11. Мякотных В.С., Остапчук Е.С., Мещанинов В.Н. и др. Патологическое старение: основные «мишени», возраст-ассоциированные заболевания, гендерные особенности, геронпрофилактика. М.: Новый формат; 2021.
12. Мякотных В.С., Остапчук Е.С., Сиденкова А.П. Возрастные и гендерные аспекты цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств. М.: Триумф; 2020. DOI: 10.32986/978-5-93673-307-9-12-2020.
13. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Боровкова Т.А., Березина Д.А. Медицинские, психологические, социальные и гендерные аспекты старения в современной России. Успехи геронтол. 2014; 27(2): 302–9.
14. Пальцев М. А., Кветной И. М., Полякова В. О. и др. Сигнальные молекулы в буккальном эпителии: оптимизация диагностики социально значимых заболеваний. Молекулярная медицина. 2012; 4: 18–23.
15. Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви: клинические проявления, диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 1: 6–22.
16. Профессиональный стандарт «Врач-герiatr», утвержденный Приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 17 июня 2019 года №413н. Доступен по: <https://docs.cntd.ru/document/56053771> (дата обращения 19.09.2021).
17. Сиденкова А.П. Болезнь Альцгеймера. Клинические типы. Стадии деменции. Структура синдрома. Екатеринбург: УГМА; 2012.
18. Сиденкова А.П. Когнитивные расстройства позднего возраста — актуальная медицинская, социальная, психологическая проблема современности. Уральский медицинский журнал. 2010; 9(74): 6–9.
19. Сиденкова А.П. Особенности идентификации психических расстройств позднего возраста. Российский психиатрический журнал. 2009; 1: 44–8.

20. Сиденкова А.П., Семке А.В. Психосоциальные причины низкой выявляемости и поздней диагностики когнитивных расстройств у лиц старших возрастных групп. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2008; 4(51): 11–4.
21. Сиденкова А.П., Сердюк О.В. Психические расстройства позднего возраста: социально-демографические и эпидемиологические корреляции. *Уральский медицинский журнал*. 2016; 8(141): 5–8.
22. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 1: 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
23. Хорошинина Л.П. Развитие гериатрии в современной России — шаг вперед, два шага назад. *Медицина и организация здравоохранения*. 2019; 4 (4): 35–44.
24. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журн. невропатол. и психиатр*. 1985; 85 (9): 1281–8.
25. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Рук-во для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2011.
26. Arnáiz E., Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Scand*. 2003; 179: 34–41.
27. Barnes L.L., Leurgans S., Aggarwal N.T. et al. Mixed pathology is more likely in black than white decedents with Alzheimer dementia. *Neurology*. 2015; 85(6): 528–34. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001834.
28. Ben-Gedalya T., Moll L., Bejerano-Sagie M. et al. Alzheimer's disease-causing proline substitutions lead to presenilin 1 aggregation and malfunction. *The EMBO Journal*. 2015; 34 (22): 2820–39. DOI: 10.15252/embj.201592042.
29. Beeri M.S., Rapp M., Schmeidler J. et al. Number of children is associated with neuropathology of Alzheimer's disease in women. *Neurobiol. Aging*. 2009; 30(8): 1184–91. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.011.
30. Blacker D., Albert M.S., Bassett S.S. et al. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Arch. Neurol*. 1994; 51(12): 1198–1204. DOI: 10.1001/archneur.1994.00540240042014.
31. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi H.M. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2007; 3(3): 186–191. DOI: 10.1016/j.jalz.2007.04.381.
32. Chen X., Yan S.D. Mitochondrial A β : A Potential Cause of Metabolic Dysfunction in Alzheimer's Disease. *IUBMB Life*. 2006; 58(12): 686–94. DOI: 10.1080/15216540601047767.
33. Dubois B., Feldman H., Jacova C. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010; 9(11): 1118–27. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
34. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007; 6(8): 734–46. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
35. Egan M.F., Kost J., Tariot P.N. et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New Engl. J. Med*. 2018; 378(18): 1691–1703. DOI: 10.1056/NEJMoa1706441.
36. Galasko D., Schmitt F., Thomas R. et al. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *J. International Neuropsychol. Society*. 2005; 11(4): 446–53. DOI: 10.1017/s1355617705050502.
37. Gatz M., Reynolds C.A., Fratiglioni L. et al. Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease. *Arch. General Psychiatry*. 2006; 63: 168–74. DOI: 10.1001/archpsyc.63.2.168.
38. Gilsanz P., Whitmer R., Fox M. et al. Pregnancy and Reproductive History May Impact Dementia Risk Plus, the Move to Re-Think the Impact of Hormone Therapy on Cognition. *AAIC*. 2018; The Alzheimer's association international conference: Chicago. 2018: 1–4.
39. Godyn J., Jonczyk J., Panek D., Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacol. Rep*. 2016; 68(1): 127–38. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.07.006.
40. Iqbal K., Alonso Adel C., Chen S. et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim. Biophys. Acta*. 2005; 1739(2-3): 198–210. DOI: 10.1016/j.bbadis.2004.09.008.
41. Kazui H., Matsuda A., Hirono N. et al. Everyday memory impairment of patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005; 19(5–6): 331–7. DOI: 10.1159/000084559.
42. Kemppainen N.M., Aalto S., Karrasch M. et al. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann. Neurol*. 2008; 63(1): 112–8. DOI: 10.1002/ana.21212.
43. Koch M., Fitzpatrick A.L., Rapp S.R. et al. Alcohol Consumption and Risk of Dementia and Cognitive Decline Among Older Adults With or Without Mild Cognitive Impairment. *JAMA Network Open*. 2019; 2(9): e1910319. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.10319.
44. Licher S., Darweesh S.K.L., Wolters F.J. et al. Lifetime risk of common neurological diseases in the elderly population. *J. Neurol. Neurosurg. Psych*. 2019; 90(2): 148–56. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318650.
45. Luchsinger J.A., Tang M.X., Miller J. et al. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch. Neurol*. 2007; 64(1): 86–92. DOI: 10.1001/archneur.64.1.86.
46. Marksteiner J., Hinterhuber H., Humpel C. Cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosis of Alzheimer's disease: beta-amyloid (1-42), tau, phospho-tau -181

- and total protein. *Drugs Today*. 2007; 43(6): 423–31. DOI: 10.1358/dot.2007.43.6.1067341.
47. Modig K., Talbäck M., Torssander J., Ahlbom A. Pay-back time? Influence of having children on mortality in old age. *J. Epidemiol. Community Health*. 2017; 71(5): 424–30. DOI: 10.1136/jech-2016-207857.
 48. Myakotnykh V.S. Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease in Elderly and Senile Age. *Advances in Gerontology*. 2019; 9(4): 439–46. DOI: 10.1134/S207905701904012X.
 49. Myakotnykh V.S., Sidenkova A.P., Ostapchuk E.S. et al. Cognitive Aging and Cognitive Reserve: Points of Contact. *Advances in Gerontology*. 2020; 10(4): 356–62.
 50. Oudin A., Segerstrom D., Adolfsson R., Forsberg B. Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden. *PLoS ONE*. 2018; 13(6): e0198283. DOI: 10.1371/journal.pone.0198283.
 51. Palmer K., Wang H.-X., Backman L. et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons. *Am. J. Psychiatry*. 2002; 159: 436–42. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.3.436.
 52. Perneczky R., Pohl C., Sorg C. et al. Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age Ageing*. 2006; 35(3): 240–5. DOI: 10.1093/ageing/afj054.
 53. Sampson E.L., Warren J.D., Rossor M.N. Young onset dementia. *Postgrad. Med. J.* 2004; 80: 125–39. DOI: 10.1136/pgmj.2003.011171.
 54. Sen D., Majumder A., Arora V. et al. Taming Alzheimer's disease: New Perspectives, newer horizons. *Iran. J. Neurol*. 2017; 16(3): 146–55.
 55. Sommerlad A., Ames D., Ballard C. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020; 396(10248): 413–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
 56. Tiraboschi P., Salmon D.P., Hansen L.A. et al. What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain*. 2006; 129(3): 729–35. DOI: 10.1093/brain/awh725.
 57. Waring S.C., Rosenberg R.N. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch. Neurol*. 2008; 65(3): 329–34. DOI: 10.1001/archneur.65.3.329.
 58. Wenk G.L. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry*. 2003; 64(9): 7–10.
 59. Woodhouse A., Dickson T.C., Vickers J.C. Vaccination Strategies for Alzheimer's Disease. *Drugs & Aging*. 2007; 24(2): 107–19. DOI: 10.2165/00002512-200724020-00003.
 - the results of the study of oral fluid and buccal epithelium in the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Uspekhi gerontol*. 2021; 34(4): 550–7. DOI: 10.34922/AE.2021.34.4.007. (in Russian).
 2. Berezuckij M.A., Durnova N.A., Andronova T.A., Sinichkina O.V. Bolezn' Al'cgejmery: eksperimental'nye i klinicheskie issledovaniya neyrobiologicheskikh effektov prirodnykh farmakologicheskikh sredstv kitajskoj mediciny (obzor literatury) [Alzheimer's disease: experimental and clinical studies of the neurobiological effects of natural pharmacological agents of Chinese medicine (literature review).] *Uspekhi gerontol*. 2020; 33(2): 273–81. DOI: 10.34922/AE.2020.33.2.008. (in Russian).
 3. Bogolepova I.N., Malofeeva L.I. Mozg muzhchiny, mozg zhenshchiny [The brain of a man, the brain of a woman]. Moskva: RAMN Publ.; 2014. (in Russian).
 4. Voronina E.O. Demenciya pri sochetannykh organicheskikh processah pozdnego vozrasta (sosudistom i atroficheskikh): kliniko-psihopatologicheskie i patogeneticheskie aspekty [Dementia with combined organic processes of late age (vascular and atrophic): clinical, psychopathological and pathogenetic aspects]. PhD thesis. Moskva; 2007. (in Russian).
 5. Demenciya. Sajt VOZ [Dementia. WHO website]. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/dementia>, 2020 (accessed 19.09.2021). (in Russian).
 6. Zakon RF ot 2 iyulya 1992 g. N 3185-I. O psixiatricheskoj pomoshchi i garantiyah prav grazhdan pri ee okazanii. [On psychiatric care and guarantees of citizens' rights in its provision]. S izmeneniyami i dopolneniyami. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4205/ (accessed 19.09.2021). (in Russian).
 7. Zuev V.A., Dyatlova A.S., Lin'kova N.S., Kvetnaya T.V. Ekspressiya ab42, t-proteina, r16, r53 v bukkal'nom epiteli: perspektivy diagnostiki bolezni Al'cgejmery i tempa stareniya organizma [Expression of ab42, t-protein, p16, p53 in the buccal epithelium: prospects for the diagnosis of Alzheimer's disease and the rate of aging of the body]. *Byull. eksper. biol*. 2018; 11: 627–31. (in Russian).
 8. Kazakovcev B.A., Potasheva A.P., Sidenkova A.P. Brigadnye formy okazaniya psixiatricheskoj pomoshchi v rossijskoj federacii [Brigade forms of psychiatric care in the Russian Federation]. *Psichicheskoe zdorov'e*. 2006; 4(1): 15–21. (in Russian).
 9. Koberskaya N.N. Rannaya diagnostika i terapiya bolezni Al'cgejmery [Early diagnosis and therapy of Alzheimer's disease]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017; 31: 20–7. (in Russian).
 10. Komleva Yu.K., Kuvacheva N.V., Lopatina O.L. i dr. Sovremennye predstavleniya o patogeneze bolezni Al'cgejmery: novye podhody k farmakoterapii (obzor) [Modern ideas about the pathogenesis of Alzheimer's disease: new approaches to pharmacotherapy (re-

REFERENCES

1. Bazarnyj V.V., Sidenkova A.P., Rezaikin A.V. i dr. Vozmozhnost' ispol'zovaniya rezul'tatov issledovaniya rotovoj zhidkosti i bukkal'nogo epiteliya v diagnostike bolezni Al'cgejmery [The possibility of using

- view)]. *Sovremennye tekhnologii v medicine*. 2015; 7(3): 138–48. DOI: 10.17691/stm2015.7.3.19.
11. Myakotnykh V.S., Ostapchuk E.S., Meshchaninov V.N. i dr. Patologicheskoe starenie: osnovnye «misheni», vozrast-associirovannye zabolevaniya, gendernye osobennosti, geroprofilaktika [Pathological aging: the main «targets», age-associated diseases, gender characteristics, geroprophylaxis]. Moskva: Novyj format Publ.; 2021. (in Russian).
 12. Myakotnykh V.S., Ostapchuk E.S., Sidenkova A.P. Vozrastnye i gendernye aspekty cerebrovaskulyarnoj patologii i kognitivnyh rasstrojstv [Age and gender aspects of cerebrovascular pathology and cognitive disorders]. Moskva: Triumf Publ.; 2020. DOI: 10.32986/978-5-93673-307-9-12-2020. (in Russian).
 13. Myakotnykh V.S., Sidenkova A.P., Borovkova T.A., Berezina D.A. Medicinskie, psihologicheskie, social'nye i gendernye aspekty stareniya v sovremennoj Rossii [Medical, psychological, social and gender aspects of aging in modern Russia]. *Uspekhi gerontol*. 2014; 27 (2): 302–9. (in Russian).
 14. Pal'cev M.A., Kvetnoj I.M., Polyakova V.O. i dr. Signal'nye molekuly v bukkal'nom epiteli: optimizaciya diagnostiki social'no znachimyh zabolevanij [Signaling molecules in the buccal epithelium: optimization of the diagnosis of socially significant diseases]. *Molekulyarnaya medicina*. 2012; 4: 18–23. (in Russian).
 15. Preobrazhenskaya I.S. Demenciya s tel'cami Levi: klinicheskie proyavleniya, diagnostika i lechenie [Dementia with Levi's corpuscles: clinical manifestations, diagnosis and treatment]. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. 2012; 1: 6–22. (in Russian).
 16. Professional'nyj standart «Vrach-geriatr», utverzhennyj Prikazom Ministerstva truda i social'noj zashchity Rossijskoj Federacii ot 17 iyunya 2019 goda №413n [The professional standard «Geriatrician», approved by Order No. 413n of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated June 17, 2019]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/56053771> (accessed 19.09.2021). (in Russian).
 17. Sidenkova A.P. Bolezn' Al'cejmara. Klinicheskie tipy. Stadii demencii. Struktura sindroma [Alzheimer's disease. Clinical types. Stages of dementia. The structure of the syndrome]. Ekaterinburg: UGMA Publ.; 2012. (in Russian).
 18. Sidenkova A.P. Kognitivnye rasstrojstva pozdnego vozrasta — aktual'naya medicinskaya, social'naya, psihologicheskaya problema sovremennosti [Cognitive disorders of late age — an actual medical, social, psychological problem of our time]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2010; 9(74): 6–9. (in Russian).
 19. Sidenkova A.P. Osobennosti identifikacii psihicheskikh rasstrojstv pozdnego vozrasta [Features of identification of mental disorders of late age]. *Rossijskij psichiatricheskij zhurnal*. 2009; 1: 44–8. (in Russian).
 20. Sidenkova A.P., Semke A.V. Psihosocial'nye prichiny nizkoj vyyavlyaemosti i pozdnej diagnostiki kognitivnyh rasstrojstv u lic starshih vozrastnyh grupp [Psychosocial causes of low detection and late diagnosis of cognitive disorders in older age groups]. *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii*. 2008; 4(51): 11–4. (in Russian).
 21. Sidenkova A.P., Serdyuk O.V. Psihicheskie rasstrojstva pozdnego vozrasta: social'no-demograficheskie i epidemiologicheskie korrelyacii [Mental disorders of late age: socio-demographic and epidemiological correlations]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2016; 8(141): 5–8. (in Russian).
 22. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runihina N.K. i dr. Klinicheskie rekomendacii «Starcheskaya asteniya» [Clinical recommendations «Senile asthenia»]. *Rossijskij zhurnal geriatricheskoj mediciny*. 2020; 1: 11–46. (in Russian). DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
 23. Horoshinina L.P. Razvitie geriatрии v sovremennoj Rossii — shag vpered, dva shaga nazad [The development of geriatrics in modern Russia is a step forward, two steps back]. *Medicina i organizaciya zdoravoohraneniya*. 2019; 4(4): 35–44. (in Russian).
 24. Shmidt E.V. Klassifikaciya sosudistyh porazhenij golovnogo i spinnoego mozga [Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord]. *Zhurn. nevropatol. i psichiatri*. 1985; 85(9): 1281–8. (in Russian).
 25. Yahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. et al. Demencii. [Dementia]. *Ruk-vo dlya vrachej*. 3-e izd. Moskva: MEDpress-inform Publ.; 2011. (in Russian).
 26. Arnáiz E., Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Scand*. 2003; 179: 34–41.
 27. Barnes L.L., Leurgans S., Aggarwal N.T. et al. Mixed pathology is more likely in black than white decedents with Alzheimer dementia. *Neurology*. 2015; 85 (6): 528–34. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001834.
 28. Ben-Gedalya T., Moll L., Bejerano-Sagie M. et al. Alzheimer's disease-causing proline substitutions lead to presenilin 1 aggregation and malfunction. *The EMBO Journal*. 2015; 34(22): 2820–39. DOI: 10.15252/emboj.201592042.
 29. Beeri M.S., Rapp M., Schmeidler J., et al. Number of children is associated with neuropathology of Alzheimer's disease in women. *Neurobiol. Aging*. 2009; 30(8): 1184–91. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.011.
 30. Blacker D., Albert M.S., Bassett S.S. et al. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Arch. Neurol*. 1994; 51(12): 1198–1204. DOI: 10.1001/archneur.1994.00540240042014.
 31. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi H.M. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2007; 3 (3): 186–191. DOI: 10.1016/j.jalz.2007.04.381.

32. Chen X., Yan S.D. Mitochondrial A β : A Potential Cause of Metabolic Dysfunction in Alzheimer's Disease. *IUBMB Life*. 2006; 58(12): 686–94. DOI: 10.1080/15216540601047767.
33. Dubois B., Feldman H., Jacova C. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010; 9(11): 1118–27. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
34. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007; 6(8): 734–46. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
35. Egan M.F., Kost J., Tariot P.N. et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New Engl. J. Med*. 2018; 378(18): 1691–1703. DOI: 10.1056/NEJMoa1706441.
36. Galasko D., Schmitt F., Thomas R. et al. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *J. International Neuropsychol. Society*. 2005; 11(4): 446–53. DOI: 10.1017/s1355617705050502.
37. Gatz M., Reynolds C.A., Fratiglioni L. et al. Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease. *Arch. General Psychiatry*. 2006; 63: 168–74. DOI: 10.1001/archpsyc.63.2.168.
38. Gilsanz P., Whitmer R., Fox M. et al. Pregnancy and Reproductive History May Impact Dementia Risk Plus, the Move to Re-Think the Impact of Hormone Therapy on Cognition. *AAIC*. 2018; The Alzheimer's association international conference: Chicago. 2018: 1–4.
39. Godyn J., Joneczyk J., Panek D., Malawska B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacol. Rep*. 2016; 68(1): 127–38. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.07.006.
40. Iqbal K., Alonso Adel C., Chen S. et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim. Biophys. Acta*. 2005; 1739(2–3): 198–210. DOI: 10.1016/j.bbadis.2004.09.008.
41. Kazui H., Matsuda A., Hirono N. et al. Everyday memory impairment of patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005; 19(5–6): 331–7. DOI: 10.1159/000084559.
42. Kempainen N.M., Aalto S., Karrasch M. et al. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann. Neurol*. 2008; 63(1): 112–8. DOI: 10.1002/ana.21212.
43. Koch M., Fitzpatrick A.L., Rapp S.R. et al. Alcohol Consumption and Risk of Dementia and Cognitive Decline Among Older Adults With or Without Mild Cognitive Impairment. *JAMA Network Open*. 2019; 2(9): e1910319. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.10319.
44. Licher S., Darweesh S.K.L., Wolters F.J. et al. Lifetime risk of common neurological diseases in the elderly population. *J. Neurol. Neurosurg. Psych*. 2019; 90(2): 148–56. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318650.
45. Luchsinger J.A., Tang M.X., Miller J. et al. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch. Neurol*. 2007; 64(1): 86–92. DOI: 10.1001/archneur.64.1.86.
46. Marksteiner J., Hinterhuber H., Humpel C. Cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosis of Alzheimer's disease: beta-amyloid (1-42), tau, phospho-tau-181 and total protein. *Drugs Today*. 2007; 43(6): 423–31. DOI: 10.1358/dot.2007.43.6.1067341.
47. Modig K., Talbäck M., Torssander J., Ahlbom A. Pay-back time? Influence of having children on mortality in old age. *J. Epidemiol. Community Health*. 2017; 71(5): 424–30. DOI: 10.1136/jech-2016-207857.
48. Myakotnykh V.S. Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease in Elderly and Senile Age. *Advances in Gerontology*. 2019; 9(4): 439–46. DOI: 10.1134/S207905701904012X.
49. Myakotnykh V.S., Sidenkova A.P., Ostapchuk E.S. et al. Cognitive Aging and Cognitive Reserve: Points of Contact. *Advances in Gerontology*. 2020; 10(4): 356–62.
50. Oudin A., Segersson D., Adolfsson R., Forsberg B. Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden. *PLoS ONE*. 2018; 13(6): e0198283. DOI: 10.1371/journal.pone.0198283.
51. Palmer K., Wang H.-X., Backman L. et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons. *Am. J. Psychiatry*. 2002; 159: 436–42. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.3.436.
52. Pernecky R., Pohl C., Sorg C. et al. Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age Ageing*. 2006; 35(3): 240–5. DOI: 10.1093/ageing/afj054.
53. Sampson E.L., Warren J.D., Rossor M.N. Young onset dementia. *Postgrad. Med. J*. 2004; 80: 125–39. DOI: 10.1136/pgmj.2003.011171.
54. Sen D., Majumder A., Arora V. et al. Taming Alzheimer's disease: New Perspectives, newer horizons. *Iran. J. Neurol*. 2017; 16(3): 146–55.
55. Sommerlad A., Ames D., Ballard C. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020; 396(10248): 413–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
56. Tiraboschi P., Salmon D.P., Hansen L.A. et al. What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain*. 2006; 129(3): 729–35. DOI: 10.1093/brain/awh725.
57. Waring S.C., Rosenberg R.N. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch. Neurol*. 2008; 65(3): 329–34. DOI: 10.1001/archneur.65.3.329.
58. Wenk G.L. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychiatry*. 2003; 64(9): 7–10.
59. Woodhouse A., Dickson T.C., Vickers J.C. Vaccination Strategies for Alzheimer's Disease. *Drugs & Aging*. 2007; 24(2): 107–19. DOI: 10.2165/00002512-200724020-00003.

ПРОБИОТИКИ И ПРОФИЛАКТИКА АЛЛЕРГИИ

© Михаил Александрович Шевяков¹, Юлия Александровна Фоминых^{2, 3},
Заурбек Хазбиевич Гулунов³

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова.

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

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

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

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

Контактная информация: Заурбек Хазбиевич Гулунов — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: zaurito@list.ru

Поступила: 01.10.2021

Одобрена: 24.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. Широкое применение антибиотиков, вакцинация и улучшение санитарных условий существенно снизили инфекционную заболеваемость в промышленно развитых странах, и в то же время в этих же странах стал отмечаться интенсивный рост заболеваемости детей аллергическими болезнями. В зависимости от штамма и дозы пробиотики взаимодействуют с иммунными и эпителиальными клетками кишечного эпителия, в результате чего происходит модулирование физиологических и иммунных функций. При нарушении микрофлоры кишечника в условиях достаточно длительного дефицита нормальной микробиоты в кишечной биопленке может наблюдаться доминирование оппортунистических микроорганизмов, что повышает вероятность атопического заболевания. Применение современных кишечных пробиотиков представляется перспективным путем решения задачи профилактики аллергических болезней у детей из групп риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергия; нарушение микробиоты кишечника; пребиотики; пробиотики.

PROBIOTICS AND PREVENTION OF ALLERGIES

© Mikhail A. Shevyakov¹, Yulia A. Fominykh^{2, 3}, Zaurbek K. Gulunov³

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

² First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

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

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Zaurbek K. Gulunov — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: zaurito@list.ru

Received: 01.10.2021

Revised: 24.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. The widespread use of antibiotics, vaccination and improvement of sanitary conditions have significantly reduced the incidence of infectious diseases in industrialized countries, and at the same time, in these countries, an intensive increase in the incidence of allergic diseases in children began to be noted. Depending on the strain and dose, probiotics interact with immune and epithelial cells of the intestinal epithelium, resulting in modulation of physiological and immune functions. In intestinal dysbiosis in conditions of a sufficiently long-term deficiency of normal microbiota in the intestinal biofilm, the dominance of opportunistic microorganisms can be observed, which increases the likelihood of atopic disease. The use of modern intestinal probiotics seems to be a promising way to solve the problem of preventing allergic diseases in children from risk groups.

KEY WORDS: allergy; intestinal dysbiosis; prebiotics; probiotics.

В XX веке достижения медицинской науки (санитария, вакцинация, широкое применение антибиотикотерапии) существенно снизили инфекционную заболеваемость в промышленно развитых странах, особенно у детей [1]. В то же время в середине 50-х годов прошлого века в этих же странах отметили интенсивный рост заболеваемости детей аллергическими болезнями. Интересно, что в развивающихся странах, с традиционно высоким уровнем инфекционной заболеваемости, такой тенденции не отмечали.

В поисках объяснений этим явлениям в 1989 г. D.P. Strachan выдвинул «гигиеническую гипотезу». Основное положение этой гипотезы можно передать следующим образом: широкое применение детергентов и антимикробных средств лишили иммунную систему «цивилизованного» человека «привычной» инфекционной нагрузки и кардинально изменили микробиологический характер биопленок открытых систем человека (кожи и слизистых оболочек). Это привело, прежде всего, к сдвигам в системе «дендритные клетки — прайминг — дифференцировка Т-клеток» и драматическому увеличению заболеваемости аллергическими и аутоиммунными болезнями. В частности, антиген-презентирующие клетки кожи и слизистых оболочек (прежде всего дендритные) и антиген-презентирующие клетки «закрытых», тканевых пространств (макрофаги) стали представлять Т-клеткам массу «непривычных» микробных антигенов. Это нарушает гармоничную дифференцировку Т-клеток — Th1, Th2, Th17 и Treg, что в итоге влияет на характер воспаления в макроорганизме.

К заболеваниям, ассоциированным с «гигиенической гипотезой» традиционно относят бронхиальную астму, сенную лихорадку, пищевую аллергию, атопический дерматит, болезнь Крона и язвенный колит.

Подтверждения «гигиенической гипотезы» стали получать и в результате тщательно спланированных эпидемиологических исследований. Так, группа французских эпидемиологов под руководством G. Pulverer выявила, что использование пероральных антибиотиков по различным показаниям в первые 2 года жизни независимо от действия других факторов (этнических, жилищно-бытовых, наследственных и проч.) повышало частоту астмы, полиноза и экземы в 4–6 раз! Было высказано предположение, что антибиотикоассоциированное нарушение микробиоты кишечника в детском возрасте приводит к формирова-

нию так называемого Th2 — типа иммунного ответа, доминированию сывороточных интерлейкинов IL-4, IL-5, IL-13, гиперстимуляции В-клеток и наработке чрезмерно высоких уровней иммуноглобулина класса E [2].

В 1990-х годах в мировом медицинском сообществе пробиотики стали рассматривать как средства коррекции кишечной микрофлоры и потенциальные иммуномодуляторы. Согласно традиционному определению, пробиотики — это живые микроорганизмы, при применении в достаточном количестве приносящие пользу макроорганизму. Первая в полной мере «доказательная» работа по клиническому эффекту коррекции нарушений микробиоты, опубликованная М. Kalliomaki и соавт. в 2003 г. в журнале *Lancet*, показала, что назначение пробиотиков беременным и новорожденным достоверно уменьшает риск «ранних» атопических заболеваний — астмы и атопического дерматита [3].

Согласно данным В.И. Пилипенко [4], модулирование иммунного ответа хозяина пробиотическими микроорганизмами кишечника включает:

- 1) стимуляцию продукции антител;
- 2) стимуляцию активности натуральных киллеров;
- 3) модулирование функциональной активности дендритных клеток;
- 4) модулирование регуляторов экспрессии генов ядерного фактора каппа В и активирующего белка AP-1;
- 5) изменение продукции цитокинов;
- 6) индукцию регуляторных Т-клеток;
- 7) создание рецепторов, активируемых индукторами пероксисом;
- 8) модуляцию апоптоза;
- 9) ингибирование активности протеосом.

Действительно, в зависимости от штамма и дозы пробиотики взаимодействуют с иммунными и эпителиальными клетками кишечного эпителия, в результате чего происходит модулирование физиологических и иммунных функций. Активные сигнальные компоненты пробиотиков включают энзимы, секретируемые факторы, протеины поверхностного слоя, изолированную ДНК, продукты ферментации, и пептидогликаны клеточной стенки. Сигнальные молекулы пробиотиков взаимодействуют с антиген-распознающими рецепторами (TLRs — Toll-like receptors; NLRs — The NOD-like receptors или Nucleotide Oligomerization Domain receptors) и другими поверхностными рецепторами, в итоге вызывая дифференцировку Т-клеток

(Th1, Th2, Th17, Treg) в пейеровых бляшках и других скоплениях лимфоидной ткани, а затем синтез ими различных хемокинов и цитокинов. С позиций интереса к профилактике аллергических заболеваний наиболее любопытен такой эффект пробиотиков, как индукция регуляторных Т-клеток.

Известно, что кишечник новорожденного в первые минуты после рождения «пуст» в микробиологическом смысле слова. Однако уже через 9–10 дней жизни микробная биопленка человека практически сформирована. Таким образом, контакт с микробиотой и формирование кишечного микробиоценоза начинается с первых минут жизни человека, а его формирование стремительно в сравнении со средней продолжительностью жизни. Микробиологический состав биопленки кишечника взрослого человека характеризуется наличием 7000 видов бактерий, преимущественно анаэробных, и около 1200 вирусов. Основным условием формирования нормального микробиоценоза нужно считать контакт с микробиотой матери: аэробами — лактобациллами (в основном при прохождении родовых путей), и с анаэробами — бифидобактериями протоков молочной железы (в основном при контакте с грудью). При отклонениях от этих условий высока вероятность формирования у ребенка нарушений микрофлоры кишечника. Известно, что дети, родившиеся путем кесарева сечения и/или находящиеся на искусственном вскармливании, чаще страдают аллергическими заболеваниями.

Согласно определению отраслевого стандарта (2003) термин «дисбиоз кишечника» нам представляется как клинико-микробиологический синдром, характеризующийся устойчивым дефицитом нормальной микробиоты и избыточным ростом оппортунистической микробиоты кишечника, детерминирующий симптомы раздражения кишечника и иммунологические нарушения.

При нарушении микробиоты кишечника в условиях достаточно длительного дефицита нормальной микробиоты в кишечной биопленке может наблюдаться доминирование оппортунистических микроорганизмов, например родов *Clostridium*, *Candida*, *Staphylococcus*. Последнее приводит к смещению вектора дифференцировки Т-клеток в сторону преобладания Th2-клеток, что повышает вероятность атопического заболевания.

Эти теоретические данные легли в основу клинических испытаний пробиотиков как иммуномодуляторов. Например, в США и

Канаде основные работы проводятся с мультипробиотиком «VSL # 3». Этот препарат включает 4 штамма лактобацилл — *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, 3 штамма бифидобактерий — *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis* и один штамм *Streptococcus thermophilus* (итого 8 пробиотических культур!), причем каждая доза содержит 450 миллиардов (10×12) КОЕ пробиотических микроорганизмов. Было показано, что мультипробиотик может быть эффективным для достижения ремиссии атопического дерматита у детей, особенно до 2-летнего возраста, и при этом без побочных эффектов. Вместе с тем исследования кала методом ПЦР показали, что бактерии, входящие в состав мультипробиотика, достигли толстой кишки [5].

В 2009 г. получены также обнадеживающие результаты применения пробиотиков при атопическом дерматите у детей в ходе мультицентрового двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования PANDA. Беременным женщинам, имеющим анамнез аллергического заболевания, предлагали мультипробиотик — смесь *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* и *Lactococcus lactis*. Матери получали мультипробиотик 6 недель последнего триместра беременности, а затем в течение 12 месяцев этот же препарат — их новорожденные. Первый результат клинической оценки мультипробиотика у 3-месячных детей показал существенно более низкую частоту экземы, а в дальнейшем установили, что этот «анти-аллергический» эффект держится по крайней мере до двухлетнего возраста [6–8]!

«Становление» иммунной системы человека в основном происходит в первый год его жизни. Поскольку влияние кишечной микрофлоры на развитие иммунной системы наиболее значимо в ранний постнатальный период, можно предполагать, что целевое назначение пробиотика как лечебная стратегия у взрослых слишком запаздывает, чтобы быть достаточно эффективной.

В то же время можно предположить, что с возрастом человек «накапливает груз» оппортунистической кишечной микробиоты, препятствующей реализации клинических эффектов пробиотиков. С этих позиций будет интересен эффект комбинации пробиотиков и энтеросептических средств, подавляющих оппортунистическую микробиоту. Однако и научные исследования, и клиническое применение энтеросептических средств может быть оправдано только при наличии показа-

ний, полученных при корректной диагностике оппортунистических микробных ассоциаций кишечника пациента.

Традиционный микробиологический анализ кала («кал на дисбиоз») по ряду причин не может полностью удовлетворить запросы ни клинициста, ни исследователя. Назовем только основные недостатки рутинного микробиологического тестирования кала — «ускользание» от диагностики анаэробов, изучение собственно фекалий (но не биопленки), микробиологическая разнородность изучаемых фрагментов каловой массы. Определенный оптимизм связан с постепенным внедрением в практику других лабораторных методов изучения кишечного микробиоценоза, в частности масс-спектрометрии микробных маркеров крови (МСММ). Основа метода МСММ — это идентификация микроорганизмов по их молекулярным признакам: маркерам из числа липидов, высших жирных кислот, альдегидов и спиртов клеточной стенки. Их детекция осуществляется высокочувствительным и селективным методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии, позволяющим одновременно измерять более сотни микробных маркеров в анализируемом материале. Так, по анализу крови можно определить доминирующий микробный спектр кишечной биопленки. По-видимому, когда метод МСММ станет рутинным для большинства клиник и научных центров Российской Федерации, в целом улучшится диагностика и лечение оппортунистических инфекций кишечника. Последнее, возможно, увеличит эффективность применения пробиотиков.

Тем не менее интерес к пробиотикам как иммуномодуляторам увеличивается. Разночтения при получении клинических результатов могут быть объяснены как штаммовой разнородностью самих пробиотиков, так и особенностями их клинического применения. По-видимому, эффективность пробиотика в различных группах пациентов связана не только с возрастом, но и с генетическими особенностями популяции, в которой они применены. Известно, что эффективность пробиотиков у пациентов старше 5–6 лет может существенно редуцироваться из-за высокой активности желудочно-кишечного микробического барьера [9]. Определенные сложности в практической работе вызывает низкое качество некоторых пробиотических средств.

Опираясь на вышесказанное, можно рекомендовать пробиотики как средство профилактики и комплексной терапии аллерги-

ческих заболеваний у детей. Возможными показаниями к ранней профилактике аллергических заболеваний пробиотиками нужно считать следующие клинические особенности ребенка:

- 1) отягощенная аллергологическая наследственность;
- 2) кесарево сечение;
- 3) бактериальный вагиноз у матери;
- 4) кандидозный вульвовагинит у матери;
- 5) искусственное вскармливание;
- 6) планируемый или проводимый курс антибактериальной терапии.

Применение пробиотиков у новорожденных и детей раннего возраста сдерживается по ряду причин. Это, во-первых, настороженность большинства педиатров, связанная с проблемами клинической и юридической безопасности, и, во-вторых, дефицит сведений по доказанной эффективности различных пробиотиков. Предъявляя сегодня требования к эффективному пробиотику для применения в педиатрии, нужно отметить его важнейшие черты:

- 1) «защищенность» от воздействия желудочных ферментов и желчи;
- 2) эффективность пробиотических штаммов, доказанная в результате клинических исследований;
- 3) стабильность и безопасность пробиотических штаммов, гарантированная соблюдением требований Организации по контролю за пищевыми и сельскохозяйственными продуктами ВОЗ (FAO/WHO);
- 4) мультипробиотический состав препарата;
- 5) штаммовые характеристики, ассоциированные с получением пробиотического штамма со слизистой оболочки человека, а не из кисломолочных продуктов;
- 6) гарантированное и постоянно контролируемое на производстве качество;
- 7) разрешение на применение пробиотика в педиатрии, неоспоримое при возможном рассмотрении в этических комитетах и судебных инстанциях.

Принято подразделение пробиотических продуктов на три типа: одноштаммовые, содержащие один штамм; мультиштаммовые, в состав которых входят несколько штаммов одного вида микроорганизмов; мультивидовые, включающие в состав штаммы различных видов, принадлежащих к одному или, что более предпочтительно, к разным семействам бактерий.

Таблица 1

Микроорганизмы в составе пробиотиков, зарегистрированных на территории Российской Федерации в качестве биологически активных добавок

Род	Вид	Штамм
<i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus</i>	La-5; La-14; HA-122; N.V. Ep 317/402; SD-5864; IK;100 АШ; 38, 10; LMG 8151; B- 1660; DSM-11378; 100 АШ [ВКПМ В-2900], NK-1; n.v. Ep. 317/402; КЗП124; PXN35
	<i>bulgaricus</i>	б/у, Selur 6; Selur 19; PXN 39
	<i>breve</i>	б/у
	<i>brevis</i>	б/у; LMG 27275
	<i>casei</i>	б/у; HA-108; 431™; C6; C1; C-1 [ВКПМ В-3960]; PXN 37
	<i>crispatus</i>	LMG 9479
	<i>delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	LbY-27
	<i>fermentum</i>	б/у; 90TC-4; 57A; PXN44; AGAL № NM02/31704
	<i>gasseri</i>	Selur 20; 57C; KS-13; LAC-343
	<i>helveticus</i>	б/у; LaftiL10; B-842; PXN 45
	<i>paracasei</i>	DSM 11358; L. CASEI 431; Lpc-37 [ATCC SD 5275]
	<i>plantarum</i>	б/у; HA-119, 8P-A3; TENSIA; 57B; CETC7484, CETC7485; PXN47; 299v [DSM 9843]
	<i>reuteri</i>	б/у; DSM 17938; NCIMB30351
	<i>rhamnosus</i>	б/у; HA-111; CT-2-05; GG; LA 801 [ATCC 53 103]; PXN 54; LCS-742; LGG; Lr-32
<i>Bifidobacterium</i>	<i>salivarius</i>	б/у, DSM 11361;PXN 57
	<i>adolescentis</i>	б/у
	<i>animalis</i>	Bb-12
	<i>animalis ssp. lactis</i>	Bb-12; PXN63
	<i>bifidum</i>	б/у; HA-132; Bb-06; Я3; SDM 16781; K1 [ВКПМ AC-1579]; PXN23; G9-1; BB-12
	<i>breve</i>	HA-129; PXN 25; YA-129; M16V Тип Т
	<i>infantis</i>	б/у; PXN 27; M-63; BB-02™
	<i>longum [ssp. longum]</i>	б/у; HA-135, BI-05; Я3 [ВКПМ AC-1252]; PXN30; MM-2; BB536; 35624
<i>Lactococcus</i>	<i>lactis</i>	б/у; Bi-07; DSM 11360, DSM 16782
	<i>delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	БА-1;B1-04
<i>Bacillus</i>	<i>lactis</i>	б/у
	<i>delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	б/у
<i>Bacillus</i>	<i>amyloliquefaciens</i>	ВКПМ В-10642[DSM 24614]; ВКПМ В10643 [DSM 24615]
<i>Propionibacterium</i>	<i>freudenreichii ssp. shermanii</i>	БА-1; БА-2
<i>Streptococcus</i>	<i>thermophilus</i>	б/у; HA-110; Selur 12; StY-31; МБ 1; PXN66; TH-4
	<i>salivarius</i>	K12
<i>Pediococcus</i>	<i>acidilactici</i>	CETC7483
<i>Saccharomyces</i>	<i>cerevisiae</i>	б/у

Примечание: б/у — без указания штамма.

Таблица 2

Микроорганизмы в составе пробиотиков, зарегистрированных на территории Российской Федерации в качестве лекарственных средств

Род	Вид	Штамм
<i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus</i>	б/у; КЗШ24; 100АШ; NK1; LaCH-2; NK1; NK2; NK5; NK12
	<i>casei</i>	б/у
	<i>doderleini</i>	б/у
	<i>fermentum</i>	90Т-С4
	<i>plantarum</i>	б/у; 8Р-А3
	<i>rhamnosus</i>	б/у
<i>Bifidobacterium</i>	<i>bifidum</i>	б/у; № 1;1; 791
	<i>infantis</i>	б/у
	<i>longum</i>	б/у
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	М-17
<i>Enterococcus</i>	<i>fecium</i>	б/у
<i>Saccharomyces</i>	<i>boulardii</i>	CNCM I-745

Примечание: б/у — без указания штамма.

Пробиотический штамм идентифицируется на уровне рода, вида и имеет буквенное, цифровое или буквенно-цифровое обозначение, например, *Lactobacillus casei* DN-114 001 или *Lactobacillus rhamnosus* GG. Определенный штамм пробиотика должен обладать заявленными эффектами при его применении, подтвержденными клиническими исследованиями.

Рекомендуемая минимальная эффективная суточная доза пробиотиков составляет 10⁸–10⁹ КОЕ. Эффективная суточная доза может различаться в зависимости от пробиотического штамма и формы выпуска. Перечень пробиотических штаммов, зарегистрированных в РФ в качестве биологически активных добавок, представлен в таблице 1.

Пробиотики, зарегистрированные на территории РФ в качестве лекарственных средств, представлены бактериями рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* и *Enterococcus*, а также грибами рода *Saccharomyces* (табл. 2).

Итак, тревожная статистика увеличения заболеваемости аллергическими заболеваниями у детей — актуальная проблема педиатрии. В этой связи применение современных кишечных пробиотиков представляется перспективным путем решения задачи профилактики аллергических болезней у детей из групп риска. Подтверждающие результаты контролируемых научных исследований в этой области послужат основанием для включения пробио-

тиков в национальные стандарты помощи пациентам с аллергическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Institute of medicine. Approaching death: Improving Care at the end of life. Washington, DC, National Academy Press. 1997.
2. Pulverer G., Ko H.L., Beuth J. Immunomodulating effects of antibiotics influencing digestive flora. Pathol. Biol. [Paris]. 1993; 41: 753–8.
3. Kalliomaki M et al. Proboitics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2001; 357: 1076–9.
4. Пилипенко В.И. Пробиотики как сигнальные молекулы: *Saccharomyces boulardii*. Клиническая гастроэнтерология и гепатология, русское издание. 2008; 1(6): 456–62.
5. Madsen R.L. Mechanisms of action of probiotic bacteria in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease — theory and evidence. Abstracts of ISCPP Kosice Slovakia. 2011: 51.
6. Niers L.E., Martin R. et al. Panda study, Allergy. 2009; 64: 1341–58.
7. Хавкин А.И. Пробиотическая терапия при комплексном лечении хронического хеликобактер-ассоциированного гастрита у детей. Consilium Medicum. Приложение. Педиатрия. 2008; 3.
8. Щербаков П.Л. и др. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей — особенности коррекции микрофлоры. Вопросы практической педиатрии. 2010; 5.
9. Balfuor R. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases Gasroenterology. 2008; 134: 577–94.

REFERENCES

1. Institute of medicine. Approaching death: Improving Care at the end of life. Washington, DC, National Academy Press. 1997.
2. Pulverer G., Ko H.L., Beuth J. Immunomodulating effects of antibiotics influencing digestive flora. *Pathol. Biol.* [Paris]. 1993; 41: 753–8.
3. Kalliomaki M et al. Proboitics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001; 357: 1076–9.
4. Pilipenko V.I. Probiotiki kak signal'nyye molekuly: *Saccharomyces boulardii*. [Probiotics as signaling molecules: *Saccharomyces boulardii*]. *Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya, russkoye izdaniye*. 2008; 1(6): 456–62. (in Russian).
5. Madsen R.L. Mechanisms of action of probiotic bacteria in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease — theory and evidence. Abstracts of ISCPP Kosice Slovakia. 2011: 51.
6. Niers L.E., Martin R. et al. Panda study, *Allergy*. 2009; 64: 1341–58.
7. Khavkin A.I. Probioticheskaya terapiya pri kompleksnom lechenii khronicheskogo khelikobakter-assotsirovannogo gastrita u detey. [Probiotic therapy in the complex treatment of chronic *Helicobacter*-associated gastritis in children]. *Consilium Medicum. Prilozheniye. Pediatriya*. 2008; 3. (in Russian).
8. Shcherbakov P.L. i dr. Antibiotik-assotsirovannaya diareya u detey — osobennosti korrektsii mikroflory. [Antibiotic associated diarrhea in children — features of microflora correction]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2010; 5. (in Russian).
9. Balfuor R. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases *Gasroenterology*. 2008; 134: 577–94.

НЕЙРО- И КАРДИОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА

© *Инесса Юрьевна Буровенко, Юрий Юрьевич Борщев, Михаил Михайлович Галагудза*

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова.
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. 197341, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, лит. А

Контактная информация: Михаил Михайлович Галагудза — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор.
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru ORCID ID: 0000-0001-5129-9944

Поступила: 22.06.2021

Одобрена: 18.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. Сочетание патологий нейropsychического и кардиологического профилей становится характерной особенностью для существенной части больных во всех странах. Депрессия достаточно часто встречается у кардиологических пациентов. Установлена высокая связь показателей депрессии с ишемической болезнью сердца, частотой ангинозных эпизодов и смертностью. Коморбидная депрессия нарушает психосоциальную адаптацию, осложняет лечение и реабилитацию соматического больного. По мере накопления доказательств того, что существует значимая связь между депрессией и исходами хронической сердечной недостаточности, следует рассмотреть возможные патофизиологические механизмы, лежащие в основе этой связи. Научно обоснованные выводы о ключевой роли мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в поддержании психоневрологического здоровья и формировании психических заболеваний, в том числе депрессии, дополняются результатами исследований об участии данного трофогена в регуляции других физиологических систем, включая сердечно-сосудистую. Методом обзора научных данных из доступных литературных источников в данной работе проведен анализ сведений об основах молекулярно-генетических механизмов регуляции BDNF, его роли и участии в обеспечении функций нервной системы и головного мозга, а также сердечно-сосудистой системы. Новые данные о возможном кардиопротективном влиянии BDNF, в том числе через повышение устойчивости миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению, требуют систематизации научных сведений. Безусловными перспективными направлениями исследований BDNF являются как разработка его миметиков, свободных от недостатков оригинальной молекулы, так и физиологических, в том числе алиментарных, способов модулирования активности цитокинов и трофогенов в органах и тканях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мозговой нейротрофический фактор; интерлейкин-2; депрессия; сердечная недостаточность.

NEURO- AND CARDIOTROPIC EFFECTS OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR

© *Inessa Yu. Burovenko, Yuri Y. Borshchev, Mikhail M. Galagoudza*

V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, Saint-Petersburg, ul. Akkuratova, 2. 197341, Saint-Petersburg, Parkhomenko Ave., 15, lit. A

Contact information: Mikhail M. Galagudza — MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Director. E-mail: galagudza@almazovcentre.ru ORCID ID: 0000-0001-5129-9944.

Received: 22.06.2021

Revised: 18.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. The combination of psychiatric and cardiological pathologies is becoming a dramatic sign for majority of patients in all countries. Depression is quite common in cardiac patients. There is a high correlation between indicators of depression and coronary heart disease, an increase in heart attacks and mortality. Comorbid depression disrupts psychosocial adaptation,

complicates the treatment and rehabilitation of a somatic patient. As evidence of the association existence between depression and chronic heart failure outcomes accumulates, possible pathophysiological mechanisms underlying this association should be considered. Scientifically grounded conclusions about the key role of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in maintaining neuropsychiatric health and the formation of mental diseases, including depression, are supplemented by the results of studies on the participation of this neurotrophin in other physiological systems, including the cardiovascular system, in general, and the myocardium, in particular. In this paper the analysis of information on current knowledge about the basics of the molecular genetic mechanisms of BDNF regulation, his role and participation in securing functions of the nervous system and brain, as well as the cardiovascular system was carried out using the reviewing scientific data method. These new data on the possible cardioprotective effect of BDNF, including through increasing myocardial resistance to ischemic-reperfusion injury, require the systematization of scientific information. The undoubted prospects for research on the role of BDNF are both the development of its mimetics, free from the shortcomings of the original molecule, and physiological, including alimentary methods of modulating the activity of cytokines and neurotrophins in organs and tissues.

KEY WORDS: Brain-Derived Neurotrophic Factor; Interleukin-2; Depression; Heart Failure.

ВВЕДЕНИЕ

Сочетание патологий нейropsychического и кардиологического профилей становится характерной особенностью для существенной части больных во всех странах. Средняя распространенность депрессии в первичной медицинской сети составляет 10% [136]. Этот показатель среди амбулаторных соматических пациентов составляет 22–33% и превосходит такое распространенное заболевание, как артериальная гипертензия. Депрессия достаточно часто встречается у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с уровнем распространенности от 15 до 36% [93, 46, 74]. Высокие показатели встречаемости депрессии при ИБС важны в связи с увеличением частоты ангинозных приступов и смертностью [45, 18, 111]. Коморбидная депрессия нарушает психосоциальную адаптацию, осложняет лечение и реабилитацию соматического больного [5]. Усиленные профилактические меры и достижения в лечении острого инфаркта миокарда, сахарного диабета и гипертензии привели к снижению показателей смертности непосредственно от этих заболеваний, но обеспечили увеличение распространенности сердечной недостаточности, в особенности с сохраненной фракцией выброса [27]. Депрессия тесно связана с функциональными исходами у пожилых пациентов, попадающих в поле первичной медико-санитарной помощи, а также у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [127, 128]. По мере накопления доказательств того, что существует связь между депрессией и ис-

ходами ХСН, следует рассмотреть возможные патофизиологические механизмы, лежащие в основе этой связи. Помимо ассоциированного с депрессией несоблюдения режима лечения, приводящего к неблагоприятным исходам при ИБС [26, 145], существуют по крайней мере три других механизма вклада депрессии в патогенез ИБС [50, 102]: 1) усиление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; 2) изменение активности вегетативной нервной системы; 3) нарушение механизмов активации тромбоцитов.

Учитывая общепринятую позицию исследователей о том, что на уровне организма координация физиологических процессов, помимо прочих механизмов, обеспечивается цитокинами (ЦК) и факторами роста, в этом обзоре приведены данные о связи интерлейкина-2 (IL-2) и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) с ИБС и депрессией, а также перспективы применения указанных соединений с точки зрения трансляционной медицины.

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Нейротрофические факторы — большая группа полипептидов, входящих в более обширное семейство факторов роста и регулирующих развитие, регенерацию нейронов и нейроглии, организующих функции мозга, нейромышечной интеграции и периферических тканей. Известно, что нейротрофические факторы оказывают свои эффекты аутокринно, паракринно и эндокринно как в центральной нервной системе, так и в периферических

тканях [94, 113]. Нейротрофические факторы экспрессируются во всей нервной системе, но имеют локальные особенности распределения [4, 8, 83]. Нейротрофические факторы реализуют свои эффекты через разные подтипы тирозинкиназных рецепторов пре- и постсинаптических мембран, активизирующих белковый синтез через сигнальные каскады, которые имеют определенную специфику для каждого подтипа рецептора [2, 143]. Известно, что клетки секретируют как зрелые молекулы нейротрофических факторов, так и их предшественники, роль которых пока не очевидна [6].

МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР (BDNF)

BDNF был впервые описан в 1987 г. [17] как белок с молекулярной массой 13,5 кДа, состоящий из 119 негликозилированных аминокислот. В организме человека ген *BDNF* находится в хромосоме 11 [38, 19]. BDNF экспрессируется в развивающемся и зрелом мозге млекопитающих. Он синтезируется не только в нейронах, но и в тромбоцитах, астроцитах, клетках микроглии, эндотелиоцитах, гепатоцитах [29, 30]. BDNF поддерживает дифференцировку [22], созревание [11] и выживание нейронов [57], а также проявляет нейропротективный эффект в неблагоприятных условиях, таких как глутаматергическая стимуляция, церебральная ишемия, гипогликемия и нейротоксичность [91]. Большинство BDNF $-/-$ мышей умирают вскоре после рождения [39, 63], а у выживших отмечаются ненормальные поза, походка и координация движений, меньшие размеры по сравнению с дикими мышами [123]. Хорошо установлена значимость BDNF в долговременной потенциации (LTP), которая является важным компонентом синаптической пластичности [51]. LTP в гиппокампе нарушена у нокаутных мышей, лишенных BDNF [76], и восстанавливается при трансфекции в клетки гиппокампа гена BDNF [77]. Снижение LTP наблюдается у крыс с дефицитом рецепторов TrkB [142]. Участие BDNF в нейрогенезе и синаптической пластичности предполагает его важность для реализации таких когнитивных функций, как обучение и память. Показано, что содержание BDNF и фактора роста нервов (NGF) значительно выше в дорсальном гиппокампе, который участвует в процессах памяти, чем в вентральном, вовлеченном в эмоциональное поведение [144]. У крыс в процессе обучения активируется экспрессия мРНК BDNF в гиппокампе, сопряженная с активностью глу-

таматных NMDA-рецепторов [70]. Введение BDNF в гиппокамп крысы ведет к улучшению пространственной памяти в водном лабиринте Морриса [31]. С использованием трансгенных мышей было показано, что участие BDNF в процессах памяти опосредовано TrkB-рецепторами и их сигнальными путями [13, 75].

РЕЦЕПТОРЫ BDNF И ИХ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ

Существуют две основные изоформы TrkB, включая полноразмерную функциональную изоформу (140 кДа) и усеченную нефункциональную изоформу (90 кДа). Повышение уровня экспрессии TrkB в нервной системе связано главным образом с неврологическими расстройствами, а продукция этих рецепторов индуцируется в ответ на стресс и повреждение головного мозга [47]. Кроме высокоаффинных тирозинкиназных TrkB-рецепторов, BDNF проявляет свои эффекты, связываясь с иными, низкоаффинными p75-рецепторами [22, 67, 110]. PI3/Akt-киназный путь в основном отвечает за нейропротекцию, MAP/ERK-киназный каскад вовлечен в нейропротекцию, дифференцировку, а также синаптическую пластичность и нейрогенез, фосфолипаза C (PLC- γ) опосредует синаптическую пластичность, дифференцировку клеток и рост аксонов (рис. 1) [22, 110]. p75-рецепторы взаимодействуют со всеми белками семейства нейротрофических факторов. Они могут служить корецепторами для TrkB-рецепторов, усиливая опосредуемые ими функции, или стимулировать апоптоз [67]. TrkB- и p75-рецепторы часто находятся в непосредственной близости на клеточной мембране [21]. Основные внутриклеточные каскады, активируемые p75-рецепторами [78]:

- каскад, опосредованный NF- κ B (Nuclear Factor kappa B), который стимулирует рост дендритов и увеличивает выживаемость аксонов;
- каскад, опосредованный JNK (c-Jun-N-terminal kinase), который ведет к гибели клеток путем апоптоза;
- каскад, опосредованный церамидом, который может способствовать как поддержанию жизнеспособности клеток, так и их апоптозу [3].

ЭФФЕКТЫ BDNF

Была выявлена важная роль BDNF в восстановлении функций мозга при различных патологических состояниях [20, 23, 71, 79].

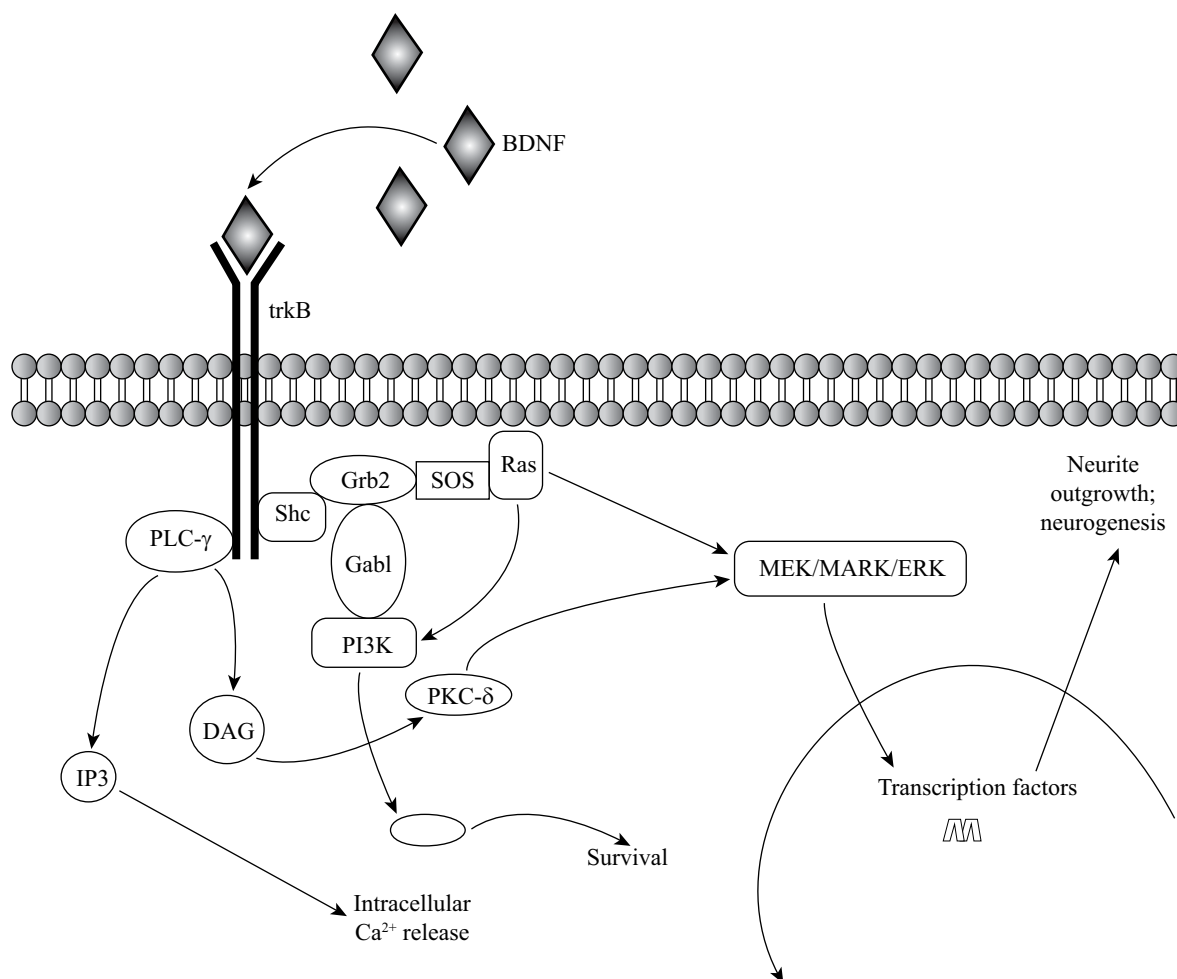


Рис. 1. Сигнальные пути TrkB-рецептора [56, 133]. Akt — протеинкиназа B; BDNF — мозговой нейротрофический фактор; DAG — диацилглицерин; ERK — классические митоген-активирующие протеинкиназы; Gab1 — адаптерный белок, связанный с Grb2; Grb2 — адаптерный белок (Growth Receptor Binding protein — белок, связывающий ростовые рецепторы); Intracellular Ca^{2+} release — высвобождение внутриклеточного кальция; IP3 — инозитол-1,4,5-трифосфат; MAPK — митоген-активирующая протеинкиназа; MEK — киназа MAPK и ERK; Neurite outgrowth; neurogenesis — рост аксонов, нейрогенез; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; PKC- δ — протеинкиназа C- δ ; PLC- γ — фосфолипаза C- γ ; Ras — семейство генов и белков, кодирующих G-белки; SOS — нуклеотидный релизинг фактор (гуанин-нуклеотид заменяющий фактор); Shc — адаптерный белок ((Src homology 2 domain containing) transforming protein — двухдоменный трансформирующий белок, гомологичный Src); Survival — выживаемость; Transcription factors — факторы транскрипции; TrkB — тирозинкиназный рецептор II типа

Данные литературы свидетельствуют о том, что развитие различных нейродегенеративных заболеваний ассоциировано со снижением содержания BDNF. В свою очередь, во многих случаях снижение содержания BDNF [1, 24] сопровождается нейрональной дегенерацией [7, 97].

В многочисленных экспериментах на различных моделях ишемии головного мозга был продемонстрирован нейропротективный эффект экзогенного BDNF.

Так, интрацеребровентрикулярная инфузия BDNF после глобальной ишемии мозга у крыс, вызванной окклюзией средней моз-

говой артерии, предотвращала гибель нейронов поля CA1 гиппокампа [72]. На модели фотоиндуцированного тромбоза кровеносных сосудов головного мозга у крыс было отмечено уменьшение зоны некроза при интрацеребровентрикулярной инфузии BDNF [130]. Внутривенное введение BDNF в остром постишемическом периоде у крыс приводило к уменьшению зоны инфаркта в кортикальной и субкортикальной областях и снижению неврологического дефицита, а также к уменьшению числа апоптотических нейронов в зоне пенумбры [121]. Интраназальное введение BDNF через 2 часа после экспериментального

инсульта у крыс приводило к заметному повышению содержания BDNF в тканях мозга. При этом также снижалось число апоптотических нейронов [61]. Внутримозговое введение BDNF корректирует нарушения пищевого поведения у трансгенных мышей с дефицитом BDNF [53].

BDNF И ДЕПРЕССИЯ В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

На экспериментальных моделях депрессии было показано, что BDNF при внутримозговом введении оказывает выраженный антидепрессивный эффект [55, 56, 124]. Так, двукратное введение 300 нг BDNF в желудочки мозга мышам линии ASC с наследственной предрасположенностью к депрессивно-подобному поведению снижает время иммобилизации в тесте подвешивания за хвост, а также восстанавливает нарушенное сексуальное поведение [133]. На этой же линии мышей BDNF при внутримозговом введении (300 нг) статистически значимо увеличивал экспрессию генов серотониновых рецепторов 2-НТ (1А), 5-НТ(1А) и 5-НТ(2А), а также функциональную активность рецептора 5-НТ(2А) [104]. Однократное введение BDNF в гиппокамп крысам (0,25 мкг/кг в каждое полушарие) предотвращало время замирания в тесте выученной беспомощности, вызванной неизбежным электрическим раздражением, и время иммобилизации в тесте вынужденного плавания, причем эффект однократного введения BDNF был сравним с эффектами субхронического (7 дней) введения имипрамина или флуоксетина [124]. Антидепрессивный эффект BDNF при однократном внутримозговом введении крысам (1 мкг) в тесте вынужденного плавания был более продолжительным (сохранялся в течение 6 суток), чем эффект антидепрессантов [55]. Показано, что содержание BDNF в плазме крови снижается у людей, страдающих депрессией, и возвращается к норме после лечения антидепрессантами [114]. Аналогичные результаты были получены и на экспериментальных моделях депрессии [15]. При посмертном анализе у жертв суицида выявляется сниженное содержание BDNF в префронтальной коре и гиппокампе [68]. Генетические исследования показали связь между полиморфизмом Val66Met гена *BDNF* и предрасположенностью к депрессии [60]. Хорошо известно, что ключевую роль в регуляции нейрогенеза, синаптогенеза и синаптической пластичности в гиппокампе играет BDNF [37]. Хронический стресс при-

водит к снижению содержания BDNF в гиппокампе, уменьшению объема гиппокампа, угнетению гиппокампального нейрогенеза и ослаблению отрицательной обратной связи между гиппокампом и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС) [95]. Установлено, что ГГНС регулирует чувствительность серотониновой системы, влияя на синтез и активность транспортера серотонина [44]. Серотонин стимулирует пролиферацию клеток-предшественников в зубчатой извилине гиппокампа и регулирует чувствительность этих клеток к глюкокортикоидам [58]. Таким образом, дефицит серотонина может вести к угнетению нейрогенеза в гиппокампе. С другой стороны, известно, что BDNF регулирует функционирование серотонинергических нейронов. BDNF и его рецепторы TrkB экспрессируются серотонинергическими нейронами головного мозга [96]. BDNF из места синтеза в гиппокампе поступает путем ретроградного транспорта в ядра шва продолговатого мозга, где расположены тела серотонинергических нейронов [14]. Установлено, что у нокаутных мышей с дефицитом BDNF значительно снижена по сравнению с нормой серотонинергическая иннервация коры и гиппокампа [90]. Установлена связь между полиморфизмом Val66Met гена *BDNF* и повышенным риском развития и/или тяжестью протекания биполярного аффективного расстройства [15], тревожных расстройств [125], шизофрении [106], синдрома Ретта [15], расстройств пищевого поведения [119, 35] и др. Посмертные исследования показали снижение содержания BDNF в гиппокампе лиц, страдавших биполярным аффективным расстройством [73], и в некоторых отделах мозга у пациентов с шизофренией [139]. Содержание BDNF в плазме крови значительно снижено у лиц с обсессивно-компульсивным расстройством и расстройствами пищевого поведения по сравнению со здоровыми людьми [53, 126]

Исследования на животных-биомоделях показали, что дефицит BDNF ассоциирован с нарушениями пищевого поведения [85], повышенной тревожностью [117], с позитивными симптомами шизофрении, гиперактивностью [15], а также с когнитивными нарушениями [99, 2].

В экспериментах *in vitro* было показано, что гипоксия в сочетании с гипогликемией вызывает снижение экспрессии BDNF и TrkB в нейронах гиппокампа [59]. С помощью методов ПЦР-анализа и ИФА было показано, что после временной окклюзии средней

мозговой артерии у крыс происходит снижение содержания мРНК и белка BDNF в области CA1 гиппокампа, что сопровождается нейрональной дегенерацией [97]. На модели глобальной ишемии головного мозга наблюдали аналогичные изменения в гиппокампе [33]. Несколько иные данные были получены в исследовании Feger и соавт. (1998) [43]. Так, 5-минутная глобальная ишемия головного мозга у песчанок приводила к снижению числа BDNF-иммунореактивных нейронов в области CA1, однако TrkB-иммунореактивные клетки выживали. При этом авторы отмечали, что 95% выживших нейронов, экспрессирующих BDNF, вырабатывали также и TrkB. Существенное значение TrkB для нейропротекции подтверждено на модели ишемического инсульта *in vitro*. Так, на переживающих срезах гиппокампа было показано, что кислородная глюкозная депривация повышает уровень фосфорилирования TrkB в поле CA3, но не в более чувствительной области CA1, где ишемия приводила к угнетению электрической активности нейронов [131]. В эксперименте W. Huang и соавт. было показано, что экзогенный BDNF значительно усиливает экспрессию TrkB, что приводит к повышению выживаемости нейронов, а также к снижению уровня апоптоза. При этом ингибирование TrkB ослабляло нейропротективное действие BDNF [59]. В исследованиях на песчанках было также обнаружено незначительное содержание TrkB-иммунореактивных нейронов в поле CA1 в норме, однако большинство клеток экспрессировало BDNF [43].

В настоящее время предложены различные способы стимуляции эндогенной выработки BDNF [20, 82, 97]. Например, в работе T. Mokhtary и соавт. показано, что внутрижелудочковая инъекция трийодтиронина через 24 часа после ишемии мозга приводит к повышению содержания BDNF в гиппокампе [97]. Получены положительные результаты в экспериментальных работах по исследованию нейропротективного действия миметиков BDNF синтетического и растительного происхождения, являющихся агонистами TrkB-рецептора [86, 115, 120, 140]. В качестве способов повышения уровня содержания BDNF рассматривают физические упражнения [40], а также методы неинвазивной стимуляции головного мозга переменными токами [89]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что устойчивость нейронов к ишемии-реперфузии ассоциирована с содержанием в них белков BDNF и TrkB. Наименьшей устойчивостью к гибели

в течение 14 дней после остановки сердца обладали нейроны с минимальным и умеренным содержанием исследуемых белков. При этом лучшую выживаемость продемонстрировали нейроны с наибольшим содержанием BDNF и TrkB. Выявленные факты раскрывают перспективность исследований различных способов повышения экспрессии BDNF и активации его рецептора TrkB в нейронах для защиты головного мозга от ишемического повреждения [108]. Наиболее перспективными направлениями использования BDNF в качестве терапевтического агента для профилактики и лечения энцефалопатий является создание низкомолекулярных миметиков BDNF и агонистов его рецептора TrkB, стимуляция выработки эндогенного белка BDNF, разработка способов улучшения доставки BDNF в головной мозг [109].

КАРДИОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ IL-2 И BDNF

Многочисленные крупные исследования показали, что пациенты с систолической сердечной недостаточностью имеют повышенные уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, включая TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-2 [9, 34, 42, 118, 134]. Эти результаты подчеркивают потенциально общий патогенез атрофии скелетных мышц при болезни Крона и хронической систолической сердечной недостаточности и указывают на системное и/или локальное воспаление как потенциальный механизм саркопении, связанной с сердечной недостаточностью. Источник выработки цитокинов точно не установлен, но, вероятно, включает как миокард, так и периферические ткани, включая, помимо прочего, желудочно-кишечный тракт, печень и циркулирующие моноциты [65, 66, 136]. Основываясь на вышеизложенных результатах, разумно предположить, что манипулирование врожденными иммунными реакциями в контексте повреждения скелетных мышц или хронического заболевания может замедлить прогрессирование или обратить вспять саркопению при ХСН (что это?). Кроме того, можно предположить, что отдельные компоненты системы врожденного иммунитета могут участвовать в регуляции воспаления и восстановления тканей после стерильного повреждения [80].

До недавнего времени сообщения о прямом кардионегативном влиянии интерлейкина-2 (IL-2) воспринимались как вполне объяснимый факт. Известно, что терапия метастазирующей меланомы высокими дозами IL-2

может вызвать острый миокардит, характеризующийся диффузным поражением миокарда, а иногда и развитием острой сердечной недостаточности [132].

Известны различные механизмы процессинга и сигналинга IL-2, объясняющие разнонаправленность влияния этого цитокина в зависимости от множества факторов (концентрация, длительность, форма субстанции, способ введения и др.), в связи с чем теоретически обоснованно появились данные о возможных кардиопротективных эффектах IL-2. Так, например, ХСН связана с увеличением накопления лейкоцитов в сердце и легких, интенсификацией синтеза провоспалительных цитокинов и развитием фиброза. Как было показано, регуляторные Т-клетки (Treg, CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺) подавляют воспалительные реакции в различных клинических условиях. Исследуя эффекты комплексов JES6-1 (IL2/JES6-1) клона интерлейкина-2 (ИЛ-2) и моноклональных антител к ИЛ-2 (IL2/JES6-1) на индукцию Treg, индуцированное поперечным сужением аорты (ТАС) воспаление сердца и легких и прогрессирование ХСН у мышей авторы показали, что терминальная стадия ХСН вызывает массивное увеличение макрофагов и Т-клеток в легких, а также относительно умеренную инфильтрацию миокарда лейкоцитами. Введение IL2/JES6-1 значительно увеличивало Treg, подавляло накопление CD4⁺ Т-клеток, резко ослабляло инфильтрацию лейкоцитов, включая уменьшение CD45⁺ клеток, макрофагов, CD8⁺ Т-клеток и CD8⁺ эффекторной памяти, а также снижало экспрессию провоспалительных цитокинов и фиброз в легких мышей. Кроме того, IL2/JES6-1, вводимый до ТАС, ослаблял развитие гипертрофии и дисфункции ЛЖ у мышей. Данные показывают, что увеличение Treg за счет введения IL2/JES6-1 эффективно ослабляет легочное воспаление, гипертрофию правого желудочка и дальнейшую дисфункцию ЛЖ у мышей с существующей недостаточностью ЛЖ, предполагая, что стратегии правильного увеличения Treg могут быть полезны для снижения прогрессирования ХСН [138]. В другом исследовании устойчивое увеличение Treg было получено путем повторной инъекции IL-2/mAbCD25 во время инфузии ангиотензина II. IL-2/mAbCD25 избирательно увеличивал количество Treg в селезенке, не влияя на общее количество CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. Увеличение количества Treg при введении IL-2/mAbCD25 предотвращало опосредованное ангиотензином II повышение жесткости

аорты. Подавления гипертрофии меди аорты не наблюдалось, но накопление коллагена в аорте и толщина адвентиции были уменьшены [92]. При этом выводы проспективного популяционного исследования атеросклероза в отношении увеличения показателей растворимой фракции рецепторов к TNF α и IL-2 как предикторов ХСН однозначны. Показатели sTNF α R1 и sIL-2R α связаны с развитием симптоматической СН, независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в многоэтнической когорте, включающей людей среднего и старшего возраста. Эти ассоциации оставались статистически значимыми после исключения участников, умерших от сердечных причин, и участников с нефатальным инфарктом миокарда [16].

Сведения о кардиотропном влиянии BDNF в доступной литературе появились сравнительно недавно. В работе В.М. Каес и соавт. (2015) было высказано предположение, что объединенный BDNF и пиковое значение VO₂ можно использовать для прогнозирования ранних сердечных событий. В другой работе на большой выборке было обнаружено, что чем выше концентрация BDNF в сыворотке, тем ниже сердечно-сосудистые события и уровень смертности [64]. Позже в другом исследовании сделан противоположный вывод — уровень CA125 или BDNF в сыворотке имеет определенное значение для прогнозирования возникновения острой сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда, и этот уровень постоянно увеличивается с прогрессированием заболевания [141]. Было продемонстрировано, что TrkB FL существует в кардиомиоцитах, выделенных из здоровых и пораженных сердец грызунов, а уровни экспрессии TrkB Т были заметно увеличены в пораженном сердце по сравнению с таковыми в здоровом сердце [105].

Необходимо привести ряд сообщений о возможной связи показателей IL-2 и BDNF в крови. Так, по-видимому, недостаточность продукции IL-2 при стрессе и черепно-мозговой травме может приводить к угнетению синтеза и выделения BDNF с последующим снижением его концентрации в сыворотке крови. В то же время введение rIL-2 intactным животным приводило к выраженному увеличению концентрации BDNF в сыворотке крови. Клинические наблюдения также свидетельствуют, что уровень BDNF достоверно снижался у лиц, получивших черепно-мозговую травму [41]. Кроме того, исследование больных с черепно-мозговой травмой пока-

зало, что уровень BDNF снижался пропорционально тяжести повреждения и может быть использован как маркер тяжести и исхода заболевания [122]. В эксперименте введение rIL-2 травмированным животным повышало концентрацию BDNF в сыворотке крови, причем изменения были особенно выражены у животных, получивших препарат сразу после черепно-мозговой травмы. Таким образом, полученные данные подтверждают способность экзогенного IL-2 усиливать выделение BDNF — важнейшего цитокина, необходимого для успешной нейрорепарации [9]. Так, при стрессе у животных повышается концентрация BDNF и мРНК его высокоаффинного рецептора TrkB в гипоталамических ядрах, секретирующих кортикотропин-релизинг гормон (КРГ), что приводит к увеличению уровня мРНК КРГ в гипоталамусе [12]. Глюкокортикоиды могут ограничивать увеличение экспрессии BDNF после черепно-мозговой травмы по механизму отрицательной обратной связи [101]. Источником BDNF в сыворотке крови могут быть как клетки мозга, так и периферические клетки [10, 28]. У здоровых лиц уровни BDNF в сыворотке коррелируют с его уровнями в цереброспинальной жидкости [100, 112]. Уровни BDNF в сыворотке и цереброспинальной жидкости в течение первой недели после тяжелой черепно-мозговой травмы изменялись разнонаправленно: уровни BDNF в сыворотке были снижены, а уровни BDNF в цереброспинальной жидкости были немного увеличены. Не выявлено повышения уровня экспрессии гена BDNF как после введения rIL-2 животным без черепно-мозговой травмы, так и на 7-е сутки после травмы у животных, получивших rIL-2 непосредственно после черепно-мозговой травмы. Однако при введении rIL-2 животным через 72 часа после черепно-мозговой травмы экспрессия гена BDNF была повышена, что может приводить к повышению уровня цитокина в ткани мозга и цереброспинальной жидкости, как это показано в клинических наблюдениях [41]. В дополнение к регулированию нескольких процессов, связанных с нервной системой, ось BDNF/TrkB выполняет кардиопротективную роль при некоторых сердечных заболеваниях [107, 69, 35]. Ось BDNF/TrkB может оказывать кардиопротективное действие, по крайней мере, частично, за счет стимуляции ангиогенеза в ишемизированном миокарде [36]. Предыдущие исследования продемонстрировали, что у мышей с генетической абляцией гена *BDNF* наблюдается повышенный апо-

птоз эндотелиоцитов в коронарных артериях и капиллярах; однако гиперэкспрессия BDNF в сердечной ткани увеличивает плотность капилляров [36]. Экзогенная доставка BDNF в ишемизированное сердце крыс улучшала ангиогенез и сердечную функцию [25, 87]. Кроме того, было установлено, что передача сигналов BDNF/TrkB важна для работы миокарда *in vivo* [105]. Потеря TrkB в кардиомиоцитах вызывала кардиомиопатию [49]. Клинические данные также показали, что BDNF играет полезную роль в сердечно-сосудистом гомеостазе [48, 129, 64]. Гипотеза о том, что ось BDNF/TrkB опосредует кардиопротективные эффекты физической нагрузки, основана на исследованиях, в которых физические тренировки вызывали повышение концентрации BDNF в плазме или сыворотке у людей [146]. У крыс с инфарктом миокарда физические упражнения увеличивают экспрессию BDNF в миокарде [81]. Кроме того, было установлено, что уровни секреции BDNF пропорциональны интенсивности напряжения сдвига при физической нагрузке [116]. Однако дополнительное исследование влияния напряжения сдвига на эндотелий дало противоречивые результаты [103].

Было установлено, что передача сигналов BDNF/TrkB модулирует силу сердечного сокращения и долгосрочный гомеостаз сердечной ткани [49]. Исследования на животных также показали повышенные уровни периферического BDNF после упражнений, а концентрация BDNF в сыворотке положительно коррелировала с ангиогенезом в миокарде и функцией левого желудочка. Однако повышенный уровень BDNF в сыворотке крови, наблюдаемый после физических упражнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и связь между его вариациями и улучшением прогноза полностью не исследована [137].

Предполагается, что экзогенный BDNF (70 нг/мл) вызывает только временное повышение уровней рецептора TrkB в культивируемых нейронах [52].

Предполагается, что экзогенное введение BDNF запускает только временное увеличение фосфорилирования TrkB [88], тогда как индуцированный физической нагрузкой эндогенный BDNF обладает большей биологической активностью, чем экзогенный BDNF, что подтверждает усиленный эффект BDNF в эндотелиальных клетках, подвергавшихся взрослому напряжению сдвига. Это указывает на то, что экспрессия эндогенного BDNF зависит от функции эндотелия *in vivo* [62, 54].

Помня о множественности механизмов индукции синтеза NO, необходимо заметить, что существует несколько линий доказательств связи изменений показателей NO и BDNF, которые предполагают, что NO модулирует экспрессию и процессинг BDNF *in vivo* и *in vitro* [32, 84].

В исследовании, направленном на изучение влияния физической нагрузки на изменения концентрации циркулирующего BDNF, показано, что повышение BDNF может быть важным для активации TrkB FL и связано с улучшением функции левого желудочка и ангиогенеза в миокарде у крыс после инфаркта миокарда, подвергшихся физической нагрузке. Эти результаты позволяют по-новому взглянуть не только на мониторинг сердечной функции, но и на выяснение справедливости вывода о прямой связи увеличения концентрации BDNF и состояния сердечно-сосудистой системы, а также о новых способах модулирования этих параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевая роль BDNF в регуляции нейрогенеза и нейропластичности предопределяет его место в исследованиях этиологии и патогенеза психоневрологических заболеваний. Однако результаты немногочисленных исследований последних лет показывают высокий потенциал использования BDNF для диагностики и лечения больных кардиологического профиля. Высокая частота коморбидности этих заболеваний придает данной теме на современном этапе развития общества особую остроту. Проведенный обзор литературных источников показывает высокий интерес специалистов из различных областей экспериментальной медицины к исследованию роли BDNF в физиологических процессах и формировании патологии, а также к изучению молекулярных механизмов процессинга, сигналинга и метаболизма данного трофогена для последующей трансляции в клиническую практику. Безусловно, перспективными направлениями являются как разработка миметиков BDNF, свободных от недостатков оригинальной молекулы, так и физиологических (в том числе алиментарных) способов модулирования концентрации цитокинов и трофогенов в органах и тканях.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-15-00153).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Лепяхин В.К. и др. Рекombинантный нейротрофический фактор головного мозга (brain derived nerve factor; BDNF): панацея для мозга? Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2014; 2: 22–30.
2. Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Волкова А.А. и др. Дипептидный миметик фактора роста нервов стимулирует нейрогенез и синаптогенез в гиппокампе и стриатуме взрослых крыс с фокальной церебральной ишемией. Acta Naturae (русскоязычная версия). 2019; 11 (3(42)): 31–7.
3. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Поварнина П.Ю., Середенин С.Б. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017; (3): 3–13.
4. Коробцов А.В., Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю. Характеристика нейротрофинов и их локализация в неокортексе крыс при острой экспериментальной ишемии. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018; 4: 235–41.
5. Краснова В.Н. ред. Депрессия и соматические расстройства. Образовательная программа по депрессивным расстройствам. М.: Всемирная психиатрическая организация; 2008.
6. Крыжановская С.Ю., Запара М.А., Глазачев О.С. Нейротрофины и адаптация к средовым стимулам: возможности расширения «терапевтического потенциала». Краткий обзор. Вестник Международной академии наук. Русская секция. 2020; (1): 36–43.
7. Кулага Е.А., Гаврилова С.А., Буравков С.В., Кошелев В.Б. Динамика экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в коре головного мозга крыс и влияние препарата «Семакс» на его продукцию при моделировании ишемического инсульта. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013; 12(3): 39–46.
8. Попова Н.К., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С. Нейротрофические факторы (Bdnf, Gdnf) и серотонинергическая система мозга. Биохимия. 2017; 82(3): 449–59.
9. Серебряная Н.Б., Липатова Л.В., Сивакова Н.А., Василенко А.В. Рекombинантный интерлейкин IL-2 человека как агент антиэпилептической терапии. Российский иммунологический журнал. 2014; 8(3): 723–6.
10. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты и нейровоспаление. Часть 1. Тромбоциты как регуляторы нейровоспаления и нейрорепарации. Цитокины и воспаление. 2017; 16(4): 5–12.
11. Acheson A., Conover J.C., Fandl J.P. et al. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. Nature. 1995; 374(6521): 450–3. DOI: 10.1038/374450a0.

12. Alexander N., Osinsky R., Schmitz A. et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects HPA-axis reactivity to acute stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35(6): 949–53.
13. Alonso M., Vianna M.R., Depino A.M. et al. BDNF-triggered events in the rat hippocampus are required for both short- and long-term memory formation. *Hippocampus*. 2002; 12(4): 551–60.
14. Anderson K.D., Alderson R.F., Altar C.A. et al. Differential distribution of exogenous BDNF, NGF, and NT-3 in the brain corresponds to the relative abundance and distribution of high-affinity and low-affinity neurotrophin receptors. *J. Comp. Neurol.* 1995; 357: 296–317.
15. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 2: 238–58.
16. Bakhshi H., Varadarajan V., Ambale-Venkatesh B. et al. Association of soluble interleukin-2 receptor α and tumour necrosis factor receptor 1 with heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(2): 639–44. DOI: 10.1002/ehf2.12623.
17. Barde Y.A., Davies A.M., Johnson J.E. et al. Brain-derived neurotrophic factor. *Prog Brain Res.* 1987; 71: 185–9.
18. Barefoot J.C., Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93: 1976–80.
19. Bath K.G., Lee F.S. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn. Affect Behav. Neurosci.* 2006; 6: 1: 79–85.
20. Berretta A., Tzeng Y.C., Clarkson A.N. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. *Expert. Rev. Neurother.* 2014; 14(11): 1335–44. DOI: 10.1586/14737175.2014.969242.
21. Bibel M., Hoppe E., Barde Y.A. Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors trk and p75(NTR). *EMBO J.* 1999; 18(3): 616–22.
22. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors*. 2004; 22(3): 123–31. DOI: 10.1080/08977190410001723308.
23. Budni J., Bellettini-Santos T., Mina F. et al. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2015; 6(5): 331–41. DOI: 10.14336/AD.2015.0825.
24. Cai J., Hua F., Yuan L. et al. Potential therapeutic effects of neurotrophins for acute and chronic neurological diseases. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: 601084. DOI: 10.1155/2014/601084.
25. Cao L., Zhang L., Chen S. et al. BDNF mediated migration of cardiac microvascular endothelial cells is impaired during ageing. *J Cell Mol Med.* 2012; 16: 3105–15.
26. Carney R.M., Freedland K.E., Eisen S.A. et al. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychology*. 1995; 14(1): 88–90. DOI: 10.1037/0278-6133.14.1.88
27. Centers for Disease Control and Prevention. Changes in mortality from heart failure—United States, 1980–1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998; 47(30): 633–67.
28. Chacón-Fernández P., Säuberli K., Colzani M. et al. Brain-derived neurotrophic factor in megakaryocytes. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(19): 9872–81.
29. Chen A.I., Xiong L.J., Tong Y.U., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed. Rep.* 2013; 1(2): 167–76. DOI: 10.3892/br.2012.48.
30. Choi Y., Kang S.G., Kam K.Y. Changes in the BDNF-immunopositive cell population of neocortical layers I and II/III after focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 2015; 1605: 76–82. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.007.
31. Cirulli A., Berry A., Chiarotti F., Alleva E. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze. *Hippocampus*. 2004; 14(7): 802–7.
32. Cui X., Chopp M., Zacharek A. et al. Endothelial nitric oxide synthase regulates white matter changes via the BDNF/TrkB pathway after stroke in mice. *PLoS One*. 2013; 8: e80358.
33. de la Tremblaye P.B., Benoit S.M., Schock S., Plamondon H. CRHR1 exacerbates the glial inflammatory response and alters BDNF/TrkB/pCREB signaling in a rat model of global cerebral ischemia: implications for neuroprotection and cognitive recovery. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017; 79(PtB): 234–48. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.021.
34. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001; 103: 2055–59.
35. Dmistrz-Weglarz M., Skibinska M., Slopian A. et al. BDNF Met66 allele is associated with anorexia nervosa in the Polish population. *Psychiatr. Genet.* 2007; 17: 245–6.
36. Donovan M.J., Lin M.I., Wiegand P. et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development*. 2000; 127: 4531–40.
37. Dwivedi Y. Involvement of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Late-Life Depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2013; 21(5): 433–49.
38. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003; 112(2): 257–69.
39. Ernfors P., Lee K.F., Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. *Nature*. 1994; 368(6467): 147–50.

40. Fahimi A., Baktir M.A., Moghadam S. et al. Physical exercise induces structural alterations in the hippocampal astrocytes: exploring the role of BDNF/TrkB signaling. *Brain Struct. Funct.* 2017; 222(4): 1797–1808. DOI:10.1007/s00429-016-1308-8.
41. Failla M.D., Conley Y.P., Wagner A.K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in traumatic brain injury-related mortality: interrelationships between genetics and acute systemic and central nervous system BDNF profiles. *Neurorehabil. Neural. Repair*, 2016; 30(1): 83–93.
42. Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation*. 1995; 92: 1479–86.
43. Ferrer I., López E., Pozas E. et al. Multiple neurotrophic signals converge in surviving CA1 neurons of the gerbil hippocampus following transient forebrain ischemia. *J. Comp. Neurol.* 1998; 394(4): 416–30. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19980518)394:4<416::AID-CNE2>3.0.CO;2-4.
44. Figlewicz D.P. Endocrine regulation of neurotransmitter transport. *Epilepsy Res.* 1999; 37: 203–10.
45. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact of 6-month survival. *JAMA*. 1993; 270: 1819–25.
46. Freedland K.E., Carney R.M., Rich M.W. et al. Depression in elderly patients with heart failure. *J Geriatric Psychiatry*. 1991; 24: 59–71.
47. Frisén J., Verge V.M., Fried K. et al. Characterization of glial trkB receptors: Differential response to injury in the central and peripheral nervous systems. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 4971–5.
48. Fukushima A., Kinugawa S., Homma T. et al. Decreased serum brain derived neurotrophic factor levels are correlated with exercise intolerance in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2013; 168(5): e142–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.073.
49. Fulgenzi G., Tomassoni Ardori F., Babini L. et al. BDNF modulates heart contraction force and long term homeostasis through truncated TrkB.T1 receptor activation. *J Cell Biol.* 2015; 210: 1003–12.
50. Glassman A.H., Shapiro P.A. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 4–11.
51. Gottmann K., Mittmann T., Lessmann V. BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses. *Experimental Brain Research*. 2009; 199: 203–34. DOI: 10.1007/s00221-009-1994-z.
52. Guo W., Ji Y., Wang S., Sun Y. and Lu B. Neuronal activity alters BDNF TrkB signaling kinetics and downstream functions. *J Cell Sci.* 2014; 127: 2249–60.
53. Hashimoto K., Koizumi H., Nakazato M. et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: recent findings and its pathophysiological implications. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2005; 29: 499–504.
54. Hong J., Yifei C., Bilei W. et al. Association between brain derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18: 23. DOI: 10.1186/s12872-018-0762-z.
55. Hoshaw B.A., Malberg J.E., Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res.* 2005; 1037: 204–8.
56. Hu Y., Russek S.J. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. *J. Neurochem.* 2008; 105: 1–17.
57. Huang E.J., Reichardt L.F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Ann Rev Neurosci.* 2001; 24: 677–736.
58. Huang G.J., Herbert J. The role of 5-HT1A receptors in the proliferation and survival of progenitor cells in the dentate gyrus of the adult hippocampus and their regulation by corticoids. *Neurosci.* 2005; 135: 803–13.
59. Huang W., Meng F., Cao J. et al. Neuroprotective role of exogenous brain-derived neurotrophic factor in hypoxia-hypoglycemia-induced hippocampal neuron injury via regulating Trkb/MiR134 signaling. *J. Mol. Neurosci.* 2017; 62(1): 35–42. DOI: 10.1007/s12031-017-0907-z.
60. Jiang C., Salton R. The Role of Neurotrophins in Major Depressive Disorder. *Transl. Neurosci.* 2013; 4(1): 46–58.
61. Jiang Y., Wei N., Lu T. et al. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience*. 2011; 172: 398–405. DOI:10.1016/j.neuroscience.2010.10.054.
62. Jin H., Chen Y., Wang B. et al. Association between brain derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18: 23.
63. Jones K.R., Farinas I., Backus C., Reichardt L.F. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development. *Cell*. 1994; 76(6): 989–99.
64. Kaess B.M., Preis S.R., Lieb W. et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(3): e001544
65. Kapadia S.R., Oral H., Lee J. et al. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res.* 1997; 81: 187–95.
66. Kapadia S.R., Yakoob K., Nader S. et al. Elevated circulating levels of serum tumor necrosis factor-alpha in patients with hemodynamically significant pressure and volume overload. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 208–12.

67. Kaplan D.R., Miller F.D. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Current Opinion in Neurobiology*. 2000; 10(3): 381–91.
68. Karege F., Vaudan G., Schwald M. et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Mol. Brain Res*. 2005; 136(1-2): 29–37.
69. Kermani P., Rafii D., Jin D.K. et al. Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB+ endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors. *J Clin Invest*. 2005; 115(3): 653–63. DOI: 10.1172/JCI22655.
70. Kesslak J.P., Chuanq K.R., Berchtold N.C. Spatial learning is delayed and brain-derived neurotrophic factor mRNA expression inhibited by administration of MK-801 in rats. *Neurosci. Lett*. 2003; 353: 2: 95–8.
71. Kimura A., Namekata K., Guo X. et al. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. *Int. J. Mol.Sci*. 2016; 17(9): pii: E1584. DOI: 10.3390/ijms17091584.
72. Kiprianova I., Freiman T.M., Desiderato S. et al. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat. *J.Neurosci. Res*. 1999; 56 (1): 21–7. DOI: 10.1002/(SICI)10974547(19990401)56:1<21::AID-JNR3>3.0.CO;2-Q.
73. Knable M.B., Barci B.M., Webster M.J. et al. Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. *Mol. Psychiatr*. 2004; 9: 609–20.
74. Koenig H.G. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. *Gen Hosp Psychiatry* 1998; 20: 29–43.
75. Koponen E., Vöikar V., Riekk R. et al. Transgenic mice overexpressing the full-length neurotrophin receptor TrkB exhibit increased activation of the TrkB-PLCgamma pathway, reduced anxiety, and facilitated learning. *Mol. Cell. Neurosci*. 2004; 26(1): 166–81.
76. Korte M., Carroll P., Wolf E. et al. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1995; 92: 19: 8856–60.
77. Korte M., Griesbeck O., Gravel C. et al. Virus-mediated gene transfer into hippocampal CA1 region restores long-term potentiation in brain-derived neurotrophic factor mutant mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1996; 93(22): 12547–52.
78. Kraemer B.R., Yoon S.O., Carter B.D. The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neurotrophin receptor. *Handb. Exp.Pharmacol*. 2014; 220: 121–64.
79. Larphaveesarp A., Ferriero D.M., Gonzalez F.F. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). *Brain Sci*. 2015; 5(2): 165–77. DOI: 10.3390/brainsci5020165.
80. Lavine K.J., Sierra O.L. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2017; 22(2): 179–89. DOI: 10.1007/s10741-016-9593-0.
81. Lee H.W., Ahmad M., Wang H.W., Leenen F.H. Effects of exercise training on brain derived neurotrophic factor in skeletal muscle and heart of rats post myocardial infarction. *Exp Physiol*. 2017; 102: 314–28.
82. Lee T.H., Yang J.T., Ko Y.S. et al. Influence of ischemic preconditioning on levels of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors in hippocampus following forebrain ischemia. *Brain Res*. 2008; 1187: 1–11. DOI:10.1016/j.brainres.2007.09.078.
83. Levy M.J.F., Boule F., Steinbusch H.W. et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018; 235(8): 2195–2220. DOI: 10.1007/s00213-018-4950-4.
84. Li S.T., Pan J., Hua X.M. et al. Endothelial nitric oxide synthase protects neurons against ischemic injury through regulation of brain-derived neurotrophic factor expression. *CNS Neurosci Ther*. 2014; 20(2): 154–64. DOI: 10.1111/cns.12182.
85. Lindholm J.S.O., Castrén E. Mice with altered BDNF signaling as models for mood disorders and antidepressant effects. *Frontiers in Behav. Neurosci*. 2014; 8: 143. DOI:10.3389/fnbeh.2014.00143.
86. Liu C., Chan C.B., Ye K. 7,8-dihydroxyflavone, a small molecular TrkB agonist, is useful for treating various BDNF-implicated human disorders. *Transl. Neurodegener*. 2016; 5: 2. DOI: 10.1186/s40035-015-0048-7. PMID: 26740873
87. Liu Y., Sun L., Huan Y., Zhao H. and Deng J. Application of bFGF and BDNF to improve angiogenesis and cardiac function. *J Surg Res*. 2006; 136: 85–91.
88. Lu B. Acute and gradual increases in BDNF concentration elicit distinct signaling and functions in neurons. *Nat Neurosci*. 2010; 13: 302–9.
89. Luo J., Zheng H., Zhang L. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18(2): pii: E455. DOI: 10.3390/ijms18020455.
90. Lyons W.E., Mamounas L.A., Ricaurte G.A. et al. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1999; 96: 15239–44.
91. Maisonnier P.C., Le Beau M.M., Espinosa R. et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*. 1991; 10(3): 558–68. DOI: 10.1016/0888-7543(91)90436-i.
92. Majeed B., Tawinwung S., Ebersson L.S. et al. Interleukin-2/Anti-Interleukin-2 Immune Complex Expands

- Regulatory T Cells and Reduces Angiotensin II-Induced Aortic Stiffening. *Int J Hypertens.* 2014; 2014: 126365. DOI: 10.1155/2014/126365.
93. Maricle R.A., Hosenpud J.D., Norman D.J. et al. Depression in patients being evaluated for heart transplantation. *Gen Hosp Psychiatry.* 1989; 11: 418–24. sullivan
 94. Marosi K., Mattson M.P. Hold the salt: vasopressor role for BDNF. *Cell Metab.* 2015; 21 (4): 509–10.
 95. Masi G., Brovedani P. The Hippocampus, Neurotrophic Factors and Depression. Possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs.* 2011; 25(11): 913–32.
 96. Merlio J.P., Ernfors P., Jaber M., Persson H. Molecular cloning of rat trkC and distribution of cells expressing messenger RNAs for members of the trk family in the rat central nervous system. *Neurosci.* 1992; 51: 513–32.
 97. Mokhtari T., Akbari M., Malek F. et al. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. *Daru.* 2017; 25 (1): 4. DOI:10.1186/s40199-017-0169-x.
 98. Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 2: 238–58.
 99. Monteggia L.M., Barrot M., Powell C.M. et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2004; 101: 10827–32.
 100. Morganti-Kossmann M.C., Yan E., Bye N. Animal models of traumatic brain injury: is there an optimal model to reproduce human brain injury in the laboratory? *Injury.* 2010; 41(1): S10–13.
 101. Munoz M.J., Kumar R.G., Oh B.M. et al. Cerebrospinal fluid cortisol mediates brain-derived neurotrophic factor relationships to mortality after severe TBI: a prospective cohort study. *Front. Mol. Neurosci.* 2017; 10: 44. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00044.
 102. Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff C.B. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 580–92.
 103. Nakahashi T., Fujimura H., Altar C.A. et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain derived neurotrophic factor. *FEBS Lett.* 2000; 470: 113–7.
 104. Naumenko V.S., Kondaurova E.M., Bazovkina D.V. et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in genetically predisposed to behavioral disorders mouse strains. *Neurosci.* 2012; 214: 59–67.
 105. Ning F., Sabine H., Guangshuo Z. et al. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112: 1880–5.
 106. Numata S., Ueno S., Iga J. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. *Neurosci. Lett.* 2006; 401: 1–5.
 107. Okada S., Yokoyama M., Toko H. et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32(8): 1902–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248930.
 108. Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh., Golubev A.M., Golubeva N.V. The contribution of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) and its trkb receptor to hippocampal neuron resistance to ischemia-reperfusion (experimental study). *General Reanimatology.* 2018; 14(6): 41–50.
 109. Ostrova I.V., Golubeva N.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M. Prognostic value and therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) in brain injuries (review). *General Reanimatology.* 2019; 15(1): 70–86.
 110. Patapoutian A., Reichardt L.F. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Current Opinion in Neurobiology.* 2001; 11(3): 272–80.
 111. Penninx B.W.J.H., Beekman A.T.F., Honig A. et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 221–7.
 112. Pillai A. Decreased BDNF Levels in CSF of drug-naive first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010; 13(4): 535–9.
 113. Pinho R. A., Aguiar A. S., Radák Z. Effects of resistance exercise on cerebral redox regulation and cognition: An interplay between muscle and brain. *Antioxidants.* 2019; 8(11): 529.
 114. Polyakova M., Stuke K., Schuemberg K. et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2015; 174: 432–40.
 115. Povarnina P., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. Dimeric dipeptide mimetics of NGF and BDNF are promising agents for post-stroke therapy. *JBise.* 2018; 11(5): 100–107. DOI: 10.4236/jbise.2018.115009 19.
 116. Prigent Tessier A., Quiríe A., Maguin Gaté K. et al. Physical training and hypertension have opposite effects on endothelial brain derived neurotrophic factor expression. *Cardiovasc Res.* 2013; 100: 374–82.
 117. Rattiner L.M., Davis M., French C.T., Ressler K.J. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor B involvement in amygdala-dependent fear conditioning. *J. Neurosci.* 2004; 24: 4796–4806.
 118. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102: 3060–7.
 119. Ribases M., Gratacos M., Fernandez-Aranda F. et al. Association of BDNF with restricting anorexia ner-

- vosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005; 13: 428–434.
120. Sangiovanni E., Brivio P., Dell'Agli M., Calabrese F. Botanicals as modulators of neuroplasticity: focus on BDNF. *Neural. Plast.* 2017; 2017: 5965371. DOI: 10.1155/2017/5965371.
 121. Schäbitz W.R., Sommer C., Zoder W. et al. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2000; 31 (9): 2212–7. DOI: 10.1161/01.STR.31.9.
 122. Schober M.E., Block B., Requena D.F. et al. Developmental traumatic brain injury decreased brain derived neurotrophic factor expression late after injury. *Metab. Brain Dis.* 2012; 27(2): 167–73.
 123. Schwartz P.M., Borghesani P.R., Levy R.L. et al. Abnormal cerebellar development and foliation in BDNF (-/-) mice reveals a role for neurotrophins in CNS patterning. *Neuron.* 1997; 19(2): 269–81.
 124. Shirayama Y., Chen A.C., Nakagawa S. et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci.* 2002; 22: 3251–61.
 125. Soliman F., Glatt C.E., Bath K.G. et al. A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science.* 2010; 327: 863–6.
 126. Suliman S., Hemmings S.M.J., Seedat S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Frontiers in Integrative Neurosci.* 2013; 7: 55. DOI:10.3389/fnint.2013.00055.
 127. Sullivan M.D., Levy W.C., Spertus J.A., Russo J.E. Six-month heart failure outcomes: role of depression in a tertiary care sample. *Circulation* 2002; 106: 14.
 128. Sullivan M.D., Newton K.A., Spertus J.A., Russo J. Six-month heart failure outcomes: role of depression in an elderly primary care sample. *Circulation.* 2002; 106: 13.
 129. Swardfager W., Herrmann N., Marzolini S. et al. Brain derived neurotrophic factor, cardiopulmonary fitness and cognition in patients with coronary artery disease. *Brain Behav Immun.* 2011; 25: 1264–71.
 130. Takeshima Y., Nakamura M., Miyake H. et al. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model. *Neurosurgery.* 2011; 68(5): 1334–41. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c048e.
 131. Tecuatl C., Herrera-López G., Martín-Ávila A. et al. TrkB-mediated activation of the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt cascade reduces the damage inflicted by oxygen-glucose deprivation in area CA3 of the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 2018; 47(9): 1096–1109. DOI: 10.1111/ejn.13880. PMID: 29480936.
 132. Thavendiranathan P., Verhaert D., Kendra K.L., Ramman S.V. Fulminant myocarditis owing to high-dose interleukin-2 therapy for metastatic melanoma. *Br J Radiol.* 2011; 84(1001): e99–102. DOI: 10.1259/bjr/13448473.
 133. Tikhova M., Kulikov A.V. Antidepressant-like effects of central BDNF administration in mice of antidepressant sensitive catalepsy (ASC) strain. *Chin J. Physiol.* 2012; 55(4): 284–93.
 134. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 1201–6.
 135. Ustun T.B., Sartorius N., eds. Mental illness in general health practice: An international study. Chichester: John Wiley and Sons; 1995.
 136. Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R. et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003; 107: 1486–91.
 137. Wang B.L., Jin H., Han X.Q. et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in exercise induced cardioprotection of post-myocardial infarction rats. *Int J Mol Med.* 2018; 42(5): 2867–80. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3841.
 138. Wang H., Hou L., Kwak D. et al. Increasing Regulatory T Cells With Interleukin-2 and Interleukin-2 Antibody Complexes Attenuates Lung Inflammation and Heart Failure Progression. *Hypertension.* 2016; 68(1): 114–22. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07084.
 139. Weickert C.S., Hyde T.M., Lipska B.K. et al. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2003; 8: 592–610.
 140. Wu C.H., Hung T.H., Chen C.C. et al. Post-injury treatment with 7,8-dihydroxyflavone, a TrkB receptor agonist, protects against experimental traumatic brain injury via PI3K/Akt signaling. *PLoS One.* 2014; 9(11): e113397. DOI: 10.1371/journal.pone.0113397.
 141. Wu H.B., Shao K., Wang Y.C. et al. Research progress of CA125 and BDNF in serum of patients with acute myocardial infarction for predicting acute heart failure. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020; 75(1): 99–106. DOI: 10.3233/CH-190738.
 142. Xu B., Gottschalk W., Chow A. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor receptors in the mature hippocampus: modulation of long-term potentiation through a presynaptic mechanism involving trkB. *J. Neurosci.* 2000; 20: 18: 6888–97.
 143. Zheng K., Zhang Q., Sheng Z., Li Y., Lu H. Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) Protects Myocardial Cells from Oxygen Glucose Deprivation (OGD)/Re-Oxygenation via Activation of Akt-Nrf2 Signaling. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 51: 1852–62.
 144. Zhu S.W., Yee B.K., Nyffeler M. et al. Influence of differential housing on emotional behavior and neu-

- rotrophin levels in mice. *Behav. Brain Res.* 2006; 169: 10–20.
145. Zigelstein R.C., Bush D.E., Fauerbach J.A. Depression, adherence behavior, and coronary disease outcomes. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 808–9.
 146. Zoladz J.A., Pilc A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: From animal to human studies. *J Physiol Pharmacol.* 2010; 61: 533–41.
-
- ## REFERENCES
1. Alyautdin R.N., Romanov B.K., Lepakhin V.K. i dr. Rekombinantnyy neyrotroficheskiy faktor golovnogogo mozga (brain derived nerve factor; BDNF): panatseya dlya mozga? [Recombinant brain derived nerve factor (BDNF): a panacea for the brain?] *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie.* 2014; 2: 22–30. (in Russian).
 2. Gudasheva T.A., Povarnina P.Yu., Volkova A.A. i dr. Dipeptidnyy mimetik faktora rosta nervov stimuliruet neyrogenez i sinaptogenez v gippokampe i striatume vzroslykh kryss s fokal'noy tserebral'noy ishemiei. [A nerve growth factor dipeptide mimetic stimulates neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampus and striatum of adult rats with focal cerebral ischemia]. *Acta Naturae (russkoyazychnaya versiya).* 2019; 11 (3(42)): 31–7. (in Russian).
 3. Gudasheva T.A., Tarasyuk A.V., Povarnina P.Yu., Seredenin S.B. Mozgovoy neyrotroficheskiy faktor i ego nizkomolekulyarnye mimetiki. [Brain-derived neurotrophic factor and its low-molecular mimetics]. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2017; (3): 3–13. (in Russian).
 4. Korobtsov A.V., Kalinichenko S.G., Matveeva N.Yu. Kharakteristika neyrotrofinov i ikh lokalizatsiya v neokortekse kryss pri ostroy eksperimental'noy ishemii. [Characterization of neurotrophins and their localization in the neocortex of rats with acute experimental ischemia]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie.* 2018; 4: 235–41. (in Russian).
 5. Krasnova V.N. red. Depressiya i somaticheskie rassstroystva. Obrazovatel'naya programma po depressivnym rassstroystvam. [Depression and somatic disorders. Depressive Disorders Education Program] M.: Vsemirnaya psikiatricheskaya organizatsiya; 2008. (in Russian).
 6. Kryzhanovskaya S.Yu., Zapara M.A., Glazachev O.S. Neyrotrofiny i adaptatsiya k sredovym stimulam: vozmozhnosti rasshireniya "terapevticheskogo potentsiala" (kratkiy obzor). [Neurotrophins and adaptation to environmental stimuli: opportunities for expanding "therapeutic capacity" (mini-review)]. *Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk (Russkaya sektsiya).* 2020; (1): 36–43. (in Russian).
 7. Kulaga E.A., Gavrilova S.A., Buravkov S.V., Koshelev V.B. Dinamika ekspressii mozgovogo neyrotroficheskogo faktora (BDNF) v kore golovnogogo mozga kryss i vliyaniye preparata «Semaks» na ego produktsiyu pri modelirovaniy ishemicheskogo insulta. [Dynamics of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the rats cerebral cortex and the effect of the drug «Semax» for BDNF production after ischemic stroke]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2013; 12(3): 39–46. (in Russian).
 8. Popova N.K., Il'chibaeva T.V., Naumenko V.S. Neyrotroficheskie faktory (Bdnf, Gdnf) i serotoninergicheskaya sistema mozga. [Neurotrophic factors (bdnf, gdnf) and the serotonergic system]. *Biokhimiya.* 2017; 82(3): 449–59. (in Russian).
 9. Serebryanaya N.B., Lipatova L.V., Sivakova N.A., Vasilenko A.V. Rekombinantnyy interleykin IL-2 cheloveka kak agent antiepilepticheskoy terapii. [The recombinant human interleukin-2 (IL-2) as the agent of antiepileptic therapies]. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal.* 2014; 8(3): 723–26. (in Russian).
 10. Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Trombotsity i neyrovospalenie. Chast' 1: Trombotsity kak regulatory neyrovospaleniya i neyroreparatsii. [Cytokines and Inflammation]. *Tsitokiny i vospalenie.* 2017; 16(4): 5–12. (in Russian).
 11. Acheson A., Conover J.C., Fandl J.P. et al. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature.* 1995; 374(6521): 450–3. DOI: 10.1038/374450a0
 12. Alexander N., Osinsky R., Schmitz A. et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects HPA-axis reactivity to acute stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2010; 35(6): 949–53.
 13. Alonso M., Vianna M.R., Depino A.M. et al. BDNF-triggered events in the rat hippocampus are required for both short- and long-term memory formation. *Hippocampus.* 2002; 12(4): 551–60.
 14. Anderson K.D., Alderson R.F., Altar C.A. et al. Differential distribution of exogenous BDNF, NGF, and NT-3 in the brain corresponds to the relative abundance and distribution of high-affinity and low-affinity neurotrophin receptors. *J. Comp. Neurol.* 1995; 357: 296–317.
 15. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 2: 238–58.
 16. Bakhshi H., Varadarajan V., Ambale-Venkatesh B. et al. Association of soluble interleukin-2 receptor α and tumour necrosis factor receptor 1 with heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(2): 639–44. DOI: 10.1002/ehf2.12623.
 17. Barde Y.A., Davies A.M., Johnson J.E. et al. Brain-derived neurotrophic factor. *Prog Brain Res.* 1987; 71: 185–9.

18. Barefoot J.C., Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93: 1976–80.
19. Bath K.G., Lee F.S. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn. Affect Behav. Neurosci.* 2006; 6: 1: 79–85.
20. Berretta A., Tzeng Y.C., Clarkson A.N. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. *Expert. Rev. Neurother.* 2014; 14(11): 1335–44. DOI: 10.1586/14737175.2014.969242.
21. Bibel M., Hoppe E., Barde Y.A. Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors trk and p75(NTR). *EMBO J.* 1999; 18(3): 616–22.
22. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors.* 2004; 22(3): 123–31. DOI: 10.1080/08977190410001723308
23. Budni J., Bellettini-Santos T., Mina F. et al. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2015; 6(5): 331–41. DOI: 10.14336/AD.2015.0825.
24. Cai J., Hua F., Yuan L. et al. Potential therapeutic effects of neurotrophins for acute and chronic neurological diseases. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: 601084. DOI: 10.1155/2014/601084.
25. Cao L., Zhang L., Chen S. et al. BDNF mediated migration of cardiac microvascular endothelial cells is impaired during ageing. *J Cell Mol Med.* 2012; 16: 3105–15.
26. Carney R.M., Freedland K.E., Eisen S.A. et al. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychology.* 1995; 14(1): 88–90. DOI: 10.1037/0278-6133.14.1.88
27. Centers for Disease Control and Prevention. Changes in mortality from heart failure—United States, 1980–1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998; 47(30): 633–67.
28. Chacón-Fernández P., Säuberli K., Colzani M. et al. Brain-derived neurotrophic factor in megakaryocytes. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(19): 9872–81.
29. Chen A.I., Xiong L.J., Tong Y.U., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. *Biomed. Rep.* 2013; 1(2): 167–76. DOI: 10.3892/br.2012.48.
30. Choi Y., Kang S.G., Kam K.Y. Changes in the BDNF-immunopositive cell population of neocortical layers I and II/III after focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 2015; 1605: 76–82. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.007.
31. Cirulli A., Berry A., Chiarotti F., Alleva E. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze. *Hippocampus.* 2004; 14(7): 802–7.
32. Cui X., Chopp M., Zacharek A. et al. Endothelial nitric oxide synthase regulates white matter changes via the BDNF/TrkB pathway after stroke in mice. *PLoS One.* 2013; 8: e80358.
33. de la Tremblaye P.B., Benoit S.M., Schock S., Plamondon H. CRHR1 exacerbates the glial inflammatory response and alters BDNF/TrkB/pCREB signaling in a rat model of global cerebral ischemia: implications for neuroprotection and cognitive recovery. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2017; 79(PtB): 234–48. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.021.
34. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 2001; 103: 2055–59.
35. Dmierzak-Weglarz M., Skibinska M., Slopian A. et al. BDNF Met66 allele is associated with anorexia nervosa in the Polish population. *Psychiatr. Genet.* 2007; 17: 245–6.
36. Donovan M.J., Lin M.I., Wiegand P. et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development.* 2000; 127: 4531–40.
37. Dwivedi Y. Involvement of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Late-Life Depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2013; 21(5): 433–49.
38. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003; 112(2): 257–69.
39. Ernfors P., Lee K.F., Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. *Nature.* 1994; 368(6467): 147–50.
40. Fahimi A., Baktir M.A., Moghadam S. et al. Physical exercise induces structural alterations in the hippocampal astrocytes: exploring the role of BDNF/TrkB signaling. *Brain Struct. Funct.* 2017; 222(4): 1797–1808. DOI:10.1007/s00429-016-1308-8.
41. Failla M.D., Conley Y.P., Wagner A.K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in traumatic brain injury-related mortality: interrelationships between genetics and acute systemic and central nervous system BDNF profiles. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2016; 30(1): 83–93.
42. Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation.* 1995; 92: 1479–86.
43. Ferrer I., López E., Pozas E. et al. Multiple neurotrophic signals converge in surviving CA1 neurons of the gerbil hippocampus following transient forebrain ischemia. *J. Comp. Neurol.* 1998; 394(4): 416–30. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19980518)394:4<416::AID-CNE2>3.0.CO;2-4.
44. Figlewicz D.P. Endocrine regulation of neurotransmitter transport. *Epilepsy Res.* 1999; 37: 203–10.
45. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact of 6-month survival. *JAMA.* 1993; 270: 1819–25.

46. Freedland K.E., Carney R.M., Rich M.W. et al. Depression in elderly patients with heart failure. *J Geriatric Psychiatry*. 1991; 24: 59–71.
47. Frisén J., Verge V.M., Fried K. et al. Characterization of glial trkB receptors: Differential response to injury in the central and peripheral nervous systems. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 4971–5.
48. Fukushima A., Kinugawa S., Homma T. et al. Decreased serum brain derived neurotrophic factor levels are correlated with exercise intolerance in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2013; 168(5): e142–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.073.
49. Fulgenzi G., Tomassoni Ardori F., Babini L. et al. BDNF modulates heart contraction force and long term homeostasis through truncated TrkB.T1 receptor activation. *J Cell Biol*. 2015; 210: 1003–12.
50. Glassman A.H., Shapiro P.A. Depression and the course of coronary artery disease. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 4–11.
51. Gottmann K., Mittmann T., Lessmann V. BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses. *Experimental Brain Research*. 2009; 199: 203–34. DOI: 10.1007/s00221-009-1994-z
52. Guo W., Ji Y., Wang S., Sun Y. and Lu B. Neuronal activity alters BDNF TrkB signaling kinetics and downstream functions. *J Cell Sci*. 2014; 127: 2249–60.
53. Hashimoto K., Koizumi H., Nakazato M. et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: recent findings and its pathophysiological implications. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2005; 29: 499–504.
54. Hong J., Yifei C., Bilei W. et al. Association between brain derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18: 23. DOI: 10.1186/s12872-018-0762-z
55. Hoshaw B.A., Malberg J.E., Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res*. 2005; 1037: 204–8.
56. Hu Y., Russek S.J. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. *J. Neurochem*. 2008; 105: 1–17.
57. Huang E.J., Reichardt L.F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Ann Rev Neurosci*. 2001; 24: 677–736.
58. Huang G.J., Herbert J. The role of 5-HT1A receptors in the proliferation and survival of progenitor cells in the dentate gyrus of the adult hippocampus and their regulation by corticoids. *Neurosci*. 2005; 135: 803–13.
59. Huang W., Meng F., Cao J. et al. Neuroprotective role of exogenous brain-derived neurotrophic factor in hypoxia-hypoglycemia-induced hippocampal neuron injury via regulating Trkb/MiR134 signaling. *J. Mol. Neurosci*. 2017; 62(1): 35–42. DOI: 10.1007/s12031-017-0907-z.
60. Jiang C., Salton R. The Role of Neurotrophins in Major Depressive Disorder. *Transl. Neurosci*. 2013; 4(1): 46–58.
61. Jiang Y., Wei N., Lu T. et al. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. *Neuroscience*. 2011; 172: 398–405. DOI:10.1016/j.neuroscience.2010.10.054.
62. Jin H., Chen Y., Wang B. et al. Association between brain derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18: 23.
63. Jones K.R., Farinas I., Backus C., Reichardt L.F. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development. *Cell*. 1994; 76(6): 989–99.
64. Kaess B.M., Preis S.R., Lieb W. et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(3): e001544
65. Kapadia S.R., Oral H., Lee J. et al. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- α gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res*. 1997; 81: 187–95.
66. Kapadia S.R., Yakoob K., Nader S. et al. Elevated circulating levels of serum tumor necrosis factor- α in patients with hemodynamically significant pressure and volume overload. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 208–12.
67. Kaplan D.R., Miller F.D. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Current Opinion in Neurobiology*. 2000; 10(3): 381–91.
68. Karege F., Vaudan G., Schwald M. et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Mol. Brain Res*. 2005; 136(1-2): 29–37.
69. Kermani P., Rafii D., Jin D.K. et al. Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB+ endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors. *J Clin Invest*. 2005; 115(3): 653–63. DOI: 10.1172/JCI22655
70. Kesslak J.P., Chuanq K.R., Berchtold N.C. Spatial learning is delayed and brain-derived neurotrophic factor mRNA expression inhibited by administration of MK-801 in rats. *Neurosci. Lett*. 2003; 353: 2: 95–8.
71. Kimura A., Namekata K., Guo X. et al. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. *Int. J. Mol.Sci*. 2016; 17(9): pii: E1584. DOI: 10.3390/ijms17091584.
72. Kiprianova I., Freiman T.M., Desiderato S. et al. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat. *J.Neurosci. Res*. 1999; 56 (1): 21–7. DOI:

- 10.1002/(SICI)10974547(19990401)56:1<21::AID-JNR3>3.0.CO;2-Q.
73. Knable M.B., Barci B.M., Webster M.J. et al. Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. *Mol. Psychiatr.* 2004; 9: 609–20.
 74. Koenig H.G. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. *Gen Hosp Psychiatry* 1998; 20: 29–43.
 75. Koponen E., Vöikar V., Riekkö R. et al. Transgenic mice overexpressing the full-length neurotrophin receptor TrkB exhibit increased activation of the TrkB-PLCgamma pathway, reduced anxiety, and facilitated learning. *Mol. Cell. Neurosci.* 2004; 26(1): 166–81.
 76. Korte M., Carroll P., Wolf E. et al. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 1995; 92: 19: 8856–60.
 77. Korte M., Griesbeck O., Gravel C. et al. Virus-mediated gene transfer into hippocampal CA1 region restores long-term potentiation in brain-derived neurotrophic factor mutant mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1996; 93(22): 12547–52.
 78. Kraemer B.R., Yoon S.O., Carter B.D. The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neurotrophin receptor. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014; 220: 121–64.
 79. Larphaveesarp A., Ferriero D.M., Gonzalez F.F. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). *Brain Sci.* 2015; 5(2): 165–77. DOI: 10.3390/brainsci5020165.
 80. Lavine K.J., Sierra O.L. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2017; 22(2): 179–89. DOI: 10.1007/s10741-016-9593-0.
 81. Lee H.W., Ahmad M., Wang H.W., Leenen F.H. Effects of exercise training on brain derived neurotrophic factor in skeletal muscle and heart of rats post myocardial infarction. *Exp Physiol.* 2017; 102: 314–28.
 82. Lee T.H., Yang J.T., Ko Y.S. et al. Influence of ischemic preconditioning on levels of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors in hippocampus following forebrain ischemia. *Brain Res.* 2008; 1187: 1–11. DOI:10.1016/j.brainres.2007.09.078.
 83. Levy M.J.F., Boule F., Steinbusch H.W. et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl).* 2018; 235(8): 2195–2220. DOI: 10.1007/s00213-018-4950-4.
 84. Li S.T., Pan J., Hua X.M. et al. Endothelial nitric oxide synthase protects neurons against ischemic injury through regulation of brain-derived neurotrophic factor expression. *CNS Neurosci Ther.* 2014; 20(2): 154–64. DOI: 10.1111/cns.12182.
 85. Lindholm J.S.O., Castrén E. Mice with altered BDNF signaling as models for mood disorders and antidepressant effects. *Frontiers in Behav. Neurosci.* 2014; 8: 143. DOI:10.3389/fnbeh.2014.00143.
 86. Liu C., Chan C.B., Ye K. 7,8-dihydroxyflavone, a small molecular TrkB agonist, is useful for treating various BDNF-implicated human disorders. *Transl. Neurodegener.* 2016; 5: 2. DOI: 10.1186/s40035-015-0048-7. PMID: 26740873 18.
 87. Liu Y., Sun L., Huan Y., Zhao H. and Deng J. Application of bFGF and BDNF to improve angiogenesis and cardiac function. *J Surg Res.* 2006; 136: 85–91.
 88. Lu B. Acute and gradual increases in BDNF concentration elicit distinct signaling and functions in neurons. *Nat Neurosci.* 2010; 13: 302–9.
 89. Luo J., Zheng H., Zhang L. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(2): pii: E455. DOI: 10.3390/ijms18020455.
 90. Lyons W.E., Mamounas L.A., Ricaurte G.A. et al. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 15239–44.
 91. Maisonpierre P.C., Le Beau M.M., Espinosa R. et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics.* 1991; 10(3): 558–68. DOI: 10.1016/0888-7543(91)90436-i
 92. Majeed B., Tawinwung S., Eberson L.S. et al. Interleukin-2/Anti-Interleukin-2 Immune Complex Expands Regulatory T Cells and Reduces Angiotensin II-Induced Aortic Stiffening. *Int J Hypertens.* 2014; 2014: 126365. DOI: 10.1155/2014/126365.
 93. Maricle R.A., Hosenpud J.D., Norman D.J. et al. Depression in patients being evaluated for heart transplantation. *Gen Hosp Psychiatry.* 1989; 11: 418–24. sullivan.
 94. Marosi K., Mattson M.P. Hold the salt: vasopressor role for BDNF. *Cell Metab.* 2015; 21 (4): 509–10.
 95. Masi G., Brovedani P. The Hippocampus, Neurotrophic Factors and Depression. Possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs.* 2011; 25(11): 913–32.
 96. Merlio J.P., Ernfrors P., Jaber M., Persson H. Molecular cloning of rat trkC and distribution of cells expressing messenger RNAs for members of the trk family in the rat central nervous system. *Neurosci.* 1992; 51: 513–32.
 97. Mokhtari T., Akbari M., Malek F. et al. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. *Daru.* 2017; 25 (1): 4. DOI: 10.1186/s40199-017-0169-x.

98. Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 2: 238–58.
99. Monteggia L.M., Barrot M., Powell C.M. et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2004; 101: 10827–32
100. Morganti-Kossmann M.C., Yan E., Bye N. Animal models of traumatic brain injury: is there an optimal model to reproduce human brain injury in the laboratory? *Injury.* 2010; 41(1): S10–13.
101. Munoz M.J., Kumar R.G., Oh B.M. et al. Cerebrospinal fluid cortisol mediates brain-derived neurotrophic factor relationships to mortality after severe TBI: a prospective cohort study. *Front. Mol. Neurosci.* 2017; 10: 44. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00044.
102. Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff C.B. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 580–92.
103. Nakahashi T., Fujimura H., Altar C.A. et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain derived neurotrophic factor. *FEBS Lett.* 2000; 470: 113–7.
104. Naumenko V.S., Kondaurova E.M., Bazovkina D.V. et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in genetically predisposed to behavioral disorders mouse strains. *Neurosci.* 2012; 214: 59–67.
105. Ning F., Sabine H., Guangshuo Z. et al. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112: 1880–5.
106. Numata S., Ueno S., Iga J. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. *Neurosci. Lett.* 2006; 401: 1–5.
107. Okada S., Yokoyama M., Toko H. et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32(8): 1902–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248930.
108. Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh., Golubev A.M., Golubeva N.V. The contribution of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) and its trkb receptor to hippocampal neuron resistance to ischemia-reperfusion (experimental study). *General Reanimatology.* 2018; 14(6): 41–50.
109. Ostrova I.V., Golubeva N.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M. Prognostic value and therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) in brain injuries (review). *General Reanimatology.* 2019; 15(1): 70–86.
110. Patapoutian A., Reichardt L.F. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Current Opinion in Neurobiology.* 2001; 11(3): 272–80.
111. Penninx B.W.J.H., Beekman A.T.F., Honig A. et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 221–7.
112. Pillai A. Decreased BDNF Levels in CSF of drug-naïve first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010; 13(4): 535–9.
113. Pinho R. A., Aguiar A. S., Radák Z. Effects of resistance exercise on cerebral redox regulation and cognition: An interplay between muscle and brain. *Antioxidants.* 2019; 8(11): 529.
114. Polyakova M., Stuke K., Schuemberg K. et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2015; 174: 432–40.
115. Povarnina P., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. Dimeric dipeptide mimetics of NGF and BDNF are promising agents for post-stroke therapy. *JBSE.* 2018; 11(5): 100–107. DOI: 10.4236/jbise.2018.115009 19.
116. Prigent Tessier A., Quiríé A., Maguin Gaté K. et al. Physical training and hypertension have opposite effects on endothelial brain derived neurotrophic factor expression. *Cardiovasc Res.* 2013; 100: 374–82.
117. Rattiner L.M., Davis M., French C.T., Ressler K.J. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor B involvement in amygdaladependent fear conditioning. *J. Neurosci.* 2004; 24: 4796–4806
118. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102: 3060–7.
119. Ribases M., Gratacos M., Fernandez-Aranda F. et al. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005; 13: 428–434
120. Sangiovanni E., Brivio P., Dell'Agli M., Calabrese F. Botanicals as modulators of neuroplasticity: focus on BDNF. *Neural. Plast.* 2017; 2017: 5965371. DOI: 10.1155/2017/5965371.
121. Schäbitz W.R., Sommer C., Zoder W. et al. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2000; 31 (9): 2212–7. DOI: 10.1161/01.STR.31.9
122. Schober M.E., Block B., Requena D.F. et al. Developmental traumatic brain injury decreased brain derived neurotrophic factor expression late after injury. *Metab. Brain Dis.* 2012; 27(2): 167–73.
123. Schwartz P.M., Borghesani P.R., Levy R.L. et al. Abnormal cerebellar development and foliation in BDNF (-/-) mice reveals a role for neurotrophins in CNS patterning. *Neuron.* 1997; 19(2): 269–81.
124. Shirayama Y., Chen A.C., Nakagawa S. et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant

- effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci.* 2002; 22: 3251–61.
125. Soliman F., Glatt C.E., Bath K.G. et al. A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science.* 2010; 327: 863–6.
 126. Suliman S., Hemmings S.M.J., Seedat S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Frontiers in Integrative Neurosci.* 2013; 7: 55. DOI:10.3389/fnint.2013.00055.
 127. Sullivan M.D., Levy W.C., Spertus J.A., Russo J.E. Six-month heart failure outcomes: role of depression in a tertiary care sample. *Circulation* 2002; 106: 14.
 128. Sullivan M.D., Newton K.A., Spertus J.A., Russo J. Six-month heart failure outcomes: role of depression in an elderly primary care sample. *Circulation.* 2002; 106: 13.
 129. Swardfager W., Herrmann N., Marzolini S. et al. Brain derived neurotrophic factor, cardiopulmonary fitness and cognition in patients with coronary artery disease. *Brain Behav Immun.* 2011; 25: 1264–71.
 130. Takeshima Y., Nakamura M., Miyake H. et al. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model. *Neurosurgery.* 2011; 68(5): 1334–41. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c048e.
 131. Tecuatl C., Herrera-López G., Martín-Ávila A. et al. TrkB-mediated activation of the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt cascade reduces the damage inflicted by oxygen-glucose deprivation in area CA3 of the rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 2018; 47(9): 1096–1109. DOI: 10.1111/ejn.13880. PMID: 29480936
 132. Thavendiranathan P., Verhaert D., Kendra K.L., Raman S.V. Fulminant myocarditis owing to high-dose interleukin-2 therapy for metastatic melanoma. *Br J Radiol.* 2011; 84(1001): e99–102. DOI: 10.1259/bjr/13448473.
 133. Tikhova M., Kulikov A.V. Antidepressant-like effects of central BDNF administration in mice of antidepressant sensitive catalepsy (ASC) strain. *Chin J. Physiol.* 2012; 55(4): 284–93.
 134. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 1201–6.
 135. Ustun T.B., Sartorius N., eds. Mental illness in general health practice: An international study. Chichester: John Wiley and Sons; 1995.
 136. Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R. et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003; 107: 1486–91.
 137. Wang B.L., Jin H., Han X.Q. et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in exercise induced cardioprotection of post-myocardial infarction rats. *Int J Mol Med.* 2018; 42(5): 2867–80. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3841.
 138. Wang H., Hou L., Kwak D. et al. Increasing Regulatory T Cells With Interleukin-2 and Interleukin-2 Antibody Complexes Attenuates Lung Inflammation and Heart Failure Progression. *Hypertension.* 2016; 68(1): 114–22. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07084.
 139. Weickert C.S., Hyde T.M., Lipska B.K. et al. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2003; 8: 592–610.
 140. Wu C.H., Hung T.H., Chen C.C. et al. Post-injury treatment with 7,8-dihydroxyflavone, a TrkB receptor agonist, protects against experimental traumatic brain injury via PI3K/Akt signaling. *PLoS One.* 2014; 9(11): e113397. DOI: 10.1371/journal.pone.0113397.
 141. Wu H.B., Shao K., Wang Y.C. et al. Research progress of CA125 and BDNF in serum of patients with acute myocardial infarction for predicting acute heart failure. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(1): 99–106. DOI: 10.3233/CH-190738.
 142. Xu B., Gottschalk W., Chow A. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor receptors in the mature hippocampus: modulation of long-term potentiation through a presynaptic mechanism involving trkB. *J. Neurosci.* 2000; 20: 18: 6888–97.
 143. Zheng K., Zhang Q., Sheng Z., Li Y., Lu H. Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) Protects Myocardial Cells from Oxygen Glucose Deprivation (OGD)/Re-Oxygenation via Activation of Akt-Nrf2 Signaling. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 51: 1852–62.
 144. Zhu S.W., Yee B.K., Nyffeler M. et al. Influence of differential housing on emotional behavior and neurotrophin levels in mice. *Behav. Brain Res.* 2006; 169: 10–20.
 145. Zigelstein R.C., Bush D.E., Fauerbach J.A. Depression, adherence behavior, and coronary disease outcomes. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 808–9.
 146. Zoladz J.A., Pilc A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: From animal to human studies. *J Physiol Pharmacol.* 2010; 61: 533–41.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫМ SARS-CoV-2

© *Лидия Павловна Хорошинина, Светлана Олеговна Лопатиева, Анастасия Андреевна Лазарева*

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

Контактная информация: Лидия Павловна Хорошинина — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: solt54@mail.ru

Поступила: 01.10.2021

Одобрена: 21.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. Люди старших возрастных групп особенно восприимчивы к заражению SARS-CoV-2 и подвержены значительному риску неблагоприятного клинического исхода. У пожилых и старых людей поражение легких, вызванное SARS-CoV-2, имеет свои клинические, лабораторные и биохимические особенности. Гериатрическим больным с SARS-CoV-2 требуется индивидуальный подход с учетом возрастных изменений в их организме, наличия сопутствующих заболеваний, высокого риска развития неблагоприятных побочных реакций, развивающихся в ответ на введение лекарственных средств. Любой лекарственный препарат, используемый в схемах лечения пожилого или старого человека, инфицированного SARS-CoV-2, требует особого внимания из-за имеющихся возрастных особенностей и полиморбидности у гериатрического пациента. В настоящее время отсутствует информация о всех последствиях, которые могут быть вызваны инфицированием COVID-19, тем более у пожилых и старых людей. Имеющиеся разрозненные исследования не дают полной клинической картины течения и лечения пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у людей старших возрастных групп.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция; SARS-CoV-2; гериатрический пациент; поражение легких; пневмония; COVID-19; пожилые и старые люди.

PECULIARITIES OF THE COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION AND SOME ASPECTS OF TREATMENT OF GERIATRIC PATIENTS WITH SARS-CoV-2-INDUCED LUNG DAMAGE

© *Lidiya P. Khoroshinina, Svetlana O. Lopatieva, Anastasia A. Lazareva*

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

Contact information: Lidiya P. Khoroshinina — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: solt54@mail.ru

Received: 01.10.2021

Revised: 21.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. Older adults are particularly susceptible to SARS-CoV-2 infection and are at significant risk of adverse clinical outcome. SARS-CoV-2-induced lung injury has its own clinical, laboratory and biochemical characteristics in the elderly and elderly. Geriatric patients with SARS-CoV-2 require an individualized approach taking into account age-related changes in their body, presence of concomitant diseases, high risk of adverse reactions developing in response to drug administration. Any drug used in treatment regimens of an elderly or elderly person infected with SARS-CoV-2 requires special attention due to the age-related features and polymorbidity present in the geriatric patient. Currently, there is a lack of information about

all the effects that can be caused by COVID-19 infection, especially in the elderly and old. The scattered studies available do not provide a complete clinical picture of the course and treatment of COVID-19-associated pneumonia in the elderly.

KEY WORDS: coronavirus infection, SARS-CoV-2, geriatric patient, lung lesions, pneumonia, COVID-19, elderly and old people.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, коронавирусы — это гетерогенное семейство крупных РНК-вирусов, широко распространенных среди млекопитающих и птиц [53], но альфа- и бета-коронавирусы, входящие в соответствующий род указанного семейства, могут быть инвазивными для людей [43]. Клеточный тропизм вируса определяется восприимчивостью клеток-хозяев к заражению, что отчасти связано с наличием рецептора ангиотензин-превращающего фермента-2, необходимого для входа вируса в клетку. В случае SARS-CoV-2 указанный рецептор экспрессируется в легких, тонкой кишке, почках, сердце, щитовидной железе и в жировой ткани [35]. В конце второго десятилетия XXI века в мире произошла вспышка нового коронавируса, получившего название SARS-CoV-2, который способен вызвать тяжелый острый респираторный синдром [31]. Термин, придуманный для обозначения заболевания, вызванного SARS-CoV-2, имеет название COVID-19 [64]. Воздушно-капельный путь заражения и тесный социальный контакт были признаны основными путями передачи вируса COVID-19 [85], хотя нельзя исключать фекально-оральный путь распространения [86].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И РЕАКЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ОТВЕТ НА ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-CoV-2 ПОЖИЛЫХ И СТАРЫХ ЛЮДЕЙ

Распространенными симптомами COVID-19 являются лихорадка, кашель и астенизация; другие симптомы, которые также наблюдаются, включают: головную боль, диарею и аносмию [70]. Клинические проявления COVID-19 варьируют от легких симптомов (лихорадка, сухой кашель, одышка) до остро возникающего и тяжело протекающего респираторного синдрома, который может привести к смерти пациента [16]. В настоящее время известно и о бессимптомном течении заболевания [58]. Помимо легких SARS-CoV-2 поражает другие органы [84] из-за его тропизма ко многим тканям [35]. Полученные данные

свидетельствуют о том, что для людей пожилого и старческого возраста заражение SARS-CoV-2 часто является предиктором летального исхода [82]: среди пациентов с COVID-19 пожилые и старые люди умирают чаще, чем молодые пациенты [49, 75, 59, 88].

У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдается диссоциация между тяжестью гипоксемии и относительно хорошо сохраненным механизмом вентиляции легких [28]. Гистологическое исследование посмертных биоптатов легких у 19 пациентов с COVID-19 выявило диффузное поражение альвеол [84], образование гиалиновой мембраны, тромбирование сосудов и большие площади внутриаальвеолярных кровоизлияний, присутствие CD61⁺, наличие мегакариоцитов, находящихся в альвеолярных капиллярах [27, 78]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, выраженный иммунный ответ сдерживает развитие инфекции, но чрезмерное количество цитокинов и медиаторов воспаления приводят к худшему исходу для пациента. Лейкоцитоз, повышенный уровень АЛТ, лактатдегидрогеназы, тропонина I, креатинкиназы, D-димера, протромбинового времени, ферритина сыворотки, прокальцитонина и IL-6 были связаны со смертью при обследовании 191 пациента, инфицированного SARS-CoV-2 [88]. Сообщалось о более высоких концентрациях цитокинов IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A и TNF α у пациентов в отделении интенсивной терапии по сравнению с пациентами, которые не поступили в палаты интенсивной терапии [37]. Увеличение избыточного количества цитокинов вызывает цитокиновый шторм, который, наряду с нарушением противовоспалительных механизмов, может вызвать дисбаланс в системе свертывания, приводящий к летальным исходам [17, 20, 22, 55, 57, 61, 62].

При старении система иммунной защиты организма изменяется из-за недостаточной активности гена *CRELD*, что приводит к резкому снижению количества Т-клеток, которые, лишённые гена *CRELD1*, утрачивают способность размножаться и погибают. Это явление, называемое иммуносенсацией, часто наблю-

дается у пожилых и старых людей [9]. Иммуносенсация — это доказанная особенность процессов старения. С возрастом отмечается нарушение как врожденных, так и адаптивных функций иммунной системы. Кроме того, у пожилых и старых, в отличие от молодых людей, постоянно вырабатываются медиаторы воспаления и провоспалительные цитокины [6, 52, 56], а сложные взаимодействия между врожденными и адаптивными иммунными эффекторными клетками имеют значение для компетентного реагирования в ответ на внедрение микроорганизмов в макроорганизм [2, 14]. Вирусные инфекции, особенно вызывающие хронические или латентно протекающие инфекции, предположительно влияют на функции Т-клеток у пожилых людей: была зарегистрирована отрицательная корреляция между соотношением Т-клеток CD4/CD8 и тяжестью таких заболеваний у пожилых людей [2, 33]. Эффективность вакцинации, проведенной среди пожилых людей против гриппоподобных заболеваний, снижается по сравнению с более молодыми субъектами, что отражает нарушение как Т-клеток эффекторной памяти, так и эффективных В-клеток [7, 63, 83]. До сих пор остается малоизученным влияние указанных особенностей иммунной системы на течение COVID-19 у пожилых и старых пациентов. Кроме более высокой восприимчивости гериатрических пациентов к SARS-CoV-2 были выявлены различия в заболеваемости, смертности у мужчин и женщин, причем у мужчин были выявлены более высокие показатели смертности [3, 18, 19, 44, 46]. У больных с COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом увеличение тяжести заболевания было связано с полом пациента и с его возрастом [3, 44]. Мужчины вырабатывают менее устойчивые иммунные реакции и более восприимчивы к инфекционным агентам [50]. Фактически у стареющих мужчин наблюдается более резкое уменьшение общего числа Т- и В-клеток и большее увеличение числа стареющих CD8⁺ Т-эффекторных клеток памяти по сравнению с женщинами [15, 23]. У большинства пожилых мужчин наблюдается инвертированное соотношение CD4/CD8 Т-клеток по сравнению с женщинами того же возраста [34]. Кроме того, способность Т-клеток к пролиферации и секреции цитокинов у пожилых мужчин снижается в большей степени, чем у пожилых женщин [74].

Клиническая картина у пожилых и старых больных COVID-19, как и у молодых людей

[47], характеризуется распространенными симптомами — лихорадка, кашель, мокрота и менее распространенными клиническими особенностями, проявляющимися насморком, головной болью, диареей. В группе умерших пожилых пациентов во время болезни чаще отмечались жалобы на выраженную одышку и тахипноэ, в то время как лихорадка и головная боль чаще наблюдалась у выживших людей [82]. Иммобилизация, мышечная боль, общая слабость, усталость, одышка часто встречались именно у гериатрических пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [39, 60, 67, 72, 80]. Показатель индекса тяжести пневмонии в группе пожилых пациентов был выше по сравнению с группой людей молодых и средних лет. Развивающаяся атипичная пневмония у пожилых и старых людей может проявляться делирием, невыраженным повышением температуры тела и болями в животе, что осложняет диагностический поиск [30, 60]. Несмотря на лечение, у некоторых пожилых пациентов с терминальной стадией пневмонии COVID-19 прогрессирует необратимая потеря функции легких [45].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ПОЖИЛЫХ И СТАРЫХ БОЛЬНЫХ С COVID-19

В одноцентровом ретроспективном исследовании у пациентов пожилого возраста не отмечено существенных различий в количестве лейкоцитов, соотношении нейтрофилов, прокальцитонина, уровне гемоглобина, тромбоцитов и креатинина в сыворотке крови, однако доля лимфоцитов была значительно ниже у пожилых людей по сравнению с группами молодого и среднего возраста; но С-реактивный белок был значительно выше у пожилых пациентов [41, 47, 48]. Сравнение лабораторных результатов между группами пожилых больных с выжившими и умершими людьми в течение 4 недель наблюдения показало, что в клиническом анализе крови у умерших впоследствии людей отмечено значительное повышение числа нейтрофилов, но снижение количества лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов. В указанной группе при проведении биохимического анализа крови регистрировалось значительное увеличение протромбинового времени, мочевины, креатинина, D-димера и маркеров повреждения миокарда [82].

Одним из симптомов, указывающих на поражение легких и пневмонию вирусного генеза, является эффект «матового стекла» в легких,

определяемый по данным компьютерной томографии (КТ). Эффект «матового стекла» проявляется на рентгенограммах участками разных форм, размеров, количества и местоположения. Появление эффекта «матового стекла» является рентгенологическим признаком множества различных заболеваний, включая вирусные инфекции, хронические заболевания легких, фиброз, другие воспалительные состояния, онкологические поражения легких, поэтому КТ грудной клетки не является методом верификации диагноза COVID-19, но следует отметить, что и при COVID-19 эффект «матового стекла» появляется в нижних долях легких [66], причем чаще множественное вовлечение долей легких отмечается в группе пожилых людей, чем в группе людей молодого и среднего возраста [66].

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫМ SARS-CoV-2

Хорошо известно, что сопутствующие заболевания и полипрагмазия имеют значимые последствия для людей старших возрастных групп, в том числе и при лечении заболеваний легких, вызванных SARS-CoV-2, что требует тщательного выбора назначаемого лекарственного средства. Известно, например, что антиретровирусные препараты провоцируют поражение печени и вызывают желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея), поэтому указанная группа лекарственных средств может быть противопоказана ослабленным гериатрическим пациентам с сопутствующей патологией печени. Рандомизированное открытое исследование лечения лопинавиром + ритонавиром у госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 не показало клинического улучшения или влияния на смертность [71]. Ремдесивир является аналогом нуклеозидтрифосфата, обладающего противовирусной активностью в отношении широкого спектра коронавирусов человека и зоонозов, как в культурах клеток, так и на мышинных моделях, включая SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 [12]. Ремдесивир назначается только в условиях стационарной медицинской помощи, противопоказан пациентам со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. Данные многоцентрового когортного исследования свидетельствуют о том, что у 36 из 53 пациентов (68%), получавших указанный препарат, было отмечено улучшение показателей оксигенации после введения первой дозы лекар-

ственного средства, однако указанное исследование было ограничено небольшим числом пациентов, отсутствием рандомизации и строгих критериев включения/исключения. Кроме того, у 60% пациентов развились побочные эффекты, включая повышение уровня печеночных ферментов, появление диареи, кожной сыпи, нарушение функции почек и развитие артериальной гипотензии [51]. Среди методов лечения, проведенных во время пандемии COVID-19, широко использовались хлорохин и гидроксихлорохин, поскольку наряду с противовоспалительными эффектами предполагалась и их потенциальная противовирусная активность [32, 73]. Эти лекарственные средства относительно хорошо переносятся пациентами, однако могут вызывать редкие, но выраженные побочные эффекты. Кроме того, проведенный анализ ретроспективного многоцентрового исследования подтвердил отсутствие значительной пользы у госпитализированных пациентов, получавших только гидроксихлорохин или комбинацию его с азитромицином [29].

Кортикостероиды, особенно метилпреднизон, использовались для противодействия воспалительной реакции у пациентов с COVID-19 и тяжелой пневмонией и/или с острым респираторным дистресс-синдромом, однако у пожилых пациентов преимущества указанных лекарственных препаратов нивелируются возникающими метаболическими побочными эффектами, которые способны усугубить течение уже имеющихся сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, повышенный риск переломов, развитие психических изменений, катаракты [69].

Известны публикации о том, что у пациентов с респираторными симптомами ингаляция интерфероном в распыленном виде вызывает облегчение кашля, более выраженное у пожилых пациентов, чем у больных молодого и среднего возраста [21].

Тоцилизумаб, антагонист рецептора IL-6, использовался в экспериментальных работах на животных [1] и в небольшой серии тяжелых клинических случаев у больных с COVID-19 [90]. В эксперименте было показано, что тоцилизумаб, ингибируя сигнальный путь рецептора IL-6, не обеспечивает эффективного решения проблемы снижения смертности от острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с развитием цитокинового шторма. В клинических условиях после введения тоцилизумаба были отмечены частые ослож-

нения у больных старше 65 лет с сахарным диабетом: известна высокая частота тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с COVID-19 [13, 42].

Антикоагулянтную терапию у гериатрических больных с COVID-19 необходимо использовать с осторожностью. Полученные данные свидетельствуют о том, что только у пациентов с показателем D-димера выше 3,0 мкг/мл (в 6 раз выше верхнего предела нормы) оказывается эффективной антикоагуляционная терапия [77]. Кроме того, у пациентов с COVID-19, получавших противовирусные препараты, концентрация прямых пероральных антикоагулянтов в плазме крови увеличивалась более чем в 6 раз во время госпитализации, поэтому рассматривается возможность замены прямых пероральных антикоагулянтов альтернативными парентеральными антитромботическими препаратами [8].

Интересные сведения получены в отношении механизма проникновения вируса в макроорганизм и обратной связи заражения с приемом ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), в частности изучена роль модуляции рецепторов ангиотензина-2 [40, 76]. Как известно, пожилые и старые люди часто имеют высокие цифры артериального давления, которые снижаются приемом в том числе и ИАПФ. Международные рекомендации не предполагают отмену использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на данном этапе знаний об особенностях инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [24, 65, 79, 87].

ПРОФИЛАКТИКА ЗАРАЖЕНИЯ ВИРУСОМ SARS-CoV-2

Проведенное ретроспективное когортное исследование подтвердило положительный эффект использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в ограничении возможности заражения острыми респираторными вирусными инфекциями, в том числе и SARS-CoV-2. Выводы исследователей основываются на доказательствах снижения смертности от всех причин у больных, регулярно принимавших ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и сартаны [68].

По-прежнему остается важной социальной дистанция как профилактика заражения вирусом SARS-CoV-2. Иностранные исследователи сообщают о высоких показателях смертности среди пожилых и старых людей,

проживавших в домах для престарелых с длительным пребыванием, где между жителями и персоналом отмечается тесный социальный контакт, который способствует передаче инфекции [36, 89]. По состоянию на 14 апреля 2020 года 40,2% из 6773 пациентов, умерших в домах престарелых в Италии, имели респираторные симптомы [54]. В этих закрытых коллективах не было достаточного количества медицинского персонала для сдерживания эпидемии [5], средств индивидуальной защиты, тестов для выявления вирусоносителей или заболевших, рекомендаций по оказанию медицинской помощи для минимизации распространения инфекции, не хватало доступных лекарств [38]. ВОЗ разработала Руководство по ведению пациентов в домах престарелых длительного пребывания [25], включающее необходимость разработки протокола обучения и организации ухода за гериатрическими больными, обеспечение карантинных правил посещений и социального дистанцирования, организацию мер по сдерживанию распространения инфекции, обеспечение хорошей паллиативной поддержки, если жители инфицированы. Особое значение придается роли медицинских работников и людей, осуществляющих уход, гарантирующей физическую, психологическую и психическую безопасность людей, проживающих в домах престарелых [85]. Для улучшения работы этих структур и обеспечения высокого качества услуг медицинский персонал и социальные работники должны иметь соответствующую гериатрическую подготовку.

Во многих работах показывается, что ограничительные меры негативно влияют на пожилого и старого человека, который чувствует себя брошенным, напуганным и, возможно, даже не в состоянии понять ситуацию или защитить себя. Эти проблемы еще больше касаются пациентов с выраженным когнитивным дефицитом [10]. Изоляция дома или в домах престарелых вызывает негативные изменения в привычках старых людей, страх, тревогу, одиночество, депрессию [81]; определяет измененное восприятие реальности; нарушает ритм сна-бодрствования; увеличивает вероятность развития бредовых состояний [11]; увеличивает риск самоубийств [4, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пожилых и старых людей поражение легких, вызванное SARS-CoV-2,

имеет свои клинические, лабораторные и биохимические особенности. Люди старших возрастных групп особенно восприимчивы к неблагоприятным клиническим исходам при заражении вирусом SARS-CoV-2. Пожилым и старым людям с COVID-19 требуется индивидуальный подход в связи с учетом возрастных изменений стареющего организма, имеющейся полиморбидности, высоким риском возможных неблагоприятных побочных реакций в ответ на введение лекарственного средства. В настоящее время отсутствует информация обо всех последствиях, которые могут быть обусловлены развитием COVID-19, тем более у пожилых и старых людей. Имеющиеся разрозненные исследования не дают полной клинической картины течения и лечения коронавирусной инфекции у людей старших возрастных групп, но, вероятно, последующие исследования обнаружат долгосрочные последствия этой пандемии и для людей предпенсионного и пенсионного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

- Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Петрова Н.В. и др. Эффекты тоцилизумаба, антагониста рецептора интерлейкина-6, на экспрессию цитокинов и выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома. Биомедицина. 2020; 16–4; DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-60-70.
- Aiello A., Farzaneh F., Candore G. et al. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front Immunol.* 2019; 10: 2247.
- Alghamdi I.G., Hussain I.I., Almalki S.S. et al. The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health. *Int J Gen Med.* 2014; 7: 417–23.
- Alphs L., Brashear H.R., Chappell P. et al. Considerations for the assessment of suicidal ideation and behavior in older adults with cognitive decline and dementia. *Alzheimer's Dement (NY N Y).* 2016; 2: 48–59.
- Ancidoni A., Bacigalupo I., Bellomo G. et al. A survey on COVID-19 infection in long-stay residential care homes. *Istituto Superiore di Sanità.* 2020.
- Aw D., Silva A.B., Palmer D.B. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology.* 2007; 120: 435–46.
- Bianco A., Perrotta F., Barra G. et al. Prognostic factors and biomarkers of responses to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Int J Mol Sci.* 2019. DOI: 10.3390/ijms20194931.
- Boccia M., Aronne L., Celia B. et al. COVID-19 and coagulative axis: review of emerging aspects in a novel disease. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1300.
- Bonaguro L., Köhne M., Schmidleithner L. et al. CRELD1 modulates homeostasis of the immune system in mice and humans. *Nat Immunol.* 2020; 21: 1517–27. DOI: 10.1038/s41590-020-00811-2.
- Briggs R., Holmerová I., Martin F.C. et al. Towards standards of medical care for physicians in nursing homes. *Eur Geriatr Med.* 2015; 6: 401–3.
- Byers A.L., Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol.* 2011; 7: 323–31.
- Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
- Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4.
- Cattaneo F., Guerra G., Parisi M. et al. Expression of formyl-peptide receptors in human lung carcinoma. *Anticancer Res.* 2015. 35: 2769–74.
- Channappanavar R., Fett C., Mack M. et al. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Immunol.* 2017; 198: 4046–53.
- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (Lond Engl).* 2020; 395: 507–13.
- Clark I.A., Vissel B. The meteorology of cytokine storms, and the clinical usefulness of this knowledge. *Semin Immunopathol.* 2017; 39: 505–16.
- Conti P., Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020. DOI: 10.23812/Editorial-Conti-3.
- Corbi G., Cacciatore F., Komici K. et al. Inter-relationships between Gender, Frailty and 10-Year Survival in Older Italian Adults: an observational longitudinal study. *Sci Rep.* 2019; 9: 18416.
- Daniele A., De Rosa A., Nigro E. et al. Adiponectin oligomerization state and adiponectin receptors airway expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012; 44: 563–9.
- Dhaou B.B.B., Boussema F., Aydi Z. et al. Corticoid-associated complications in elderly. *Tunis Med.* 2012; 90(11): 774–7.
- Di Zazzo E., Polito R., Bartollino S. et al. Adiponectin as link factor between adipose tissue and cancer. *Int J Mol Sci.* 2019. DOI: 10.3390/ijms20040839.
- European Society of Cardiology (ESC). Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020.

24. European Society of Hypertension Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, Renin Angiotensin System blockers and COVID-19. 2020.
25. Fallon A., Dukelow T., Kennelly S.P. et al. COVID-19 in nursing homes. *QJM*. 2020; DOI: 10.1093/qjmed/hcaa136.
26. Ford A.H. Preventing delirium in dementia: managing risk factors. *Maturitas*. 2016. 92: 35–40.
27. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020; DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
28. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. et al. Covid-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
29. Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
30. Goetzl E.J., Huang M.C., Kon J. et al. Gender specificity of altered human immune cytokine profiles in aging. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2010; 24: 3580–9.
31. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 536–44.
32. Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016.
33. Guaraldi G., Zona S., Silva A.R. et al. The dynamic association between Frailty, CD4 and CD4/CD8 ratio in people aging with HIV. *PLoS One*. 2019; 14: e0212283.
34. Gubbels Bupp M.R. Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cell Immunol*. 2015; 294: 102–10.
35. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS Coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203: 631–7.
36. Han W., Zhu M., Chen J. et al. Lung transplantation for elderly patients with end-stage COVID-19 Pneumonia. *Ann Surg*. 2020. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003955.
37. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506.
38. Huhtinen E., Quinn E., Hess I. et al. Understanding barriers to effective management of influenza outbreaks by residential aged care facilities. *Australas J Ageing*. 2019; 38: 60–3.
39. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. 2020.
40. Ishiyama Y., Gallagher P.E., Averill D.B. et al. Up-regulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2004; 43: 970–6.
41. Jiang F., Deng L., Zhang L. et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *J Gen Intern Med*. 2020; 35: 1545–9.
42. Jones G., Ding C. Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2010; 3: 81–9.
43. Kang S., Peng W., Zhu Y. et al. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55(5): 105950. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105950.
44. Karlberg J., Chong D.S.Y., Lai W.Y.Y. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 229–31.
45. Lazzeri M., Lanza A., Bellini R. et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR) *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1285.
46. Leong H.N., Earnest A., Lim H.H. et al. SARS in Singapore — predictors of disease severity. *Ann Acad Med Singap*. 2006; 35: 326–31.
47. Liu K., Chen Y., Lin R., et al. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.
48. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9: 45.
49. Lionakis N., Mendrinos D., Sanidas E. et al. Hypertension in the elderly. *World J Cardiol*. 2012; 4: 135–47.
50. Li S., Lund J.B., Christensen K. et al. Exploratory analysis of age and sex dependent DNA methylation patterns on the X-chromosome in whole blood samples. *Genome Med*. 2020; 12: 39.
51. Li Z., Wang X., Cao D. et al. Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir. *Drug Discov Ther*. 2020; 14: 73–6.
52. Longobardi L. Bronchial asthma in the elderly patient. *J Gerontol Geriatr*. 2016; 64: 55–65.
53. Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2006; 66: 193–292.
54. McMichael T.M., Clark S., Pogosjans S. et al. COVID-19 in a long-term care facility—king county. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020. DOI: 10.15585/mmwr.mm6912e1.

55. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 6736: 19–20.
56. Mollica M., Nicolai A., Maffucci R. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risks in the elderly population. *Gerontol Geriatr*. 2018; 66: 149–55.
57. Nigro E., Stiuso P., Matera M.G. et al. The anti-proliferative effects of adiponectin on human lung adenocarcinoma A549 cells and oxidative stress involvement. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.01.004.
58. Nishiura H., Kobayashi T., Suzuki A. et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.020.
59. Palmieri L., Andrianou X., Barbariol P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy report based on available. 2020.
60. Perrotta F., Cennamo A., Cerqua F.S. et al. Effects of a high-intensity pulmonary rehabilitation program on the minute ventilation/carbon dioxide output slope during exercise in a cohort of patients with COPD undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019; 45: e20180132.
61. Perrotta F., Nigro E., Mollica M. et al. Pulmonary hypertension and obesity: focus on adiponectin. *Int J Mol Sci*. 2019. DOI: 10.3390/ijms20040912.
62. Perrotta F., Rocco D., Vitiello F. et al. Immune checkpoint blockade for advanced NSCLC: a new landscape for elderly patients. *Int J Mol Sci*. 2019. DOI: 10.3390/ijms20092258.
63. Pinti M., Appay V., Campisi J. et al. Aging of the immune system: focus on inflammation and vaccination. *Eur J Immunol*. 2016; 46: 2286–2301.
64. Report S. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-22. Geneva: World Health Organization; 2020. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Geneva: World Health Organization; 2020; 10–12.
65. Rico-Mesa J.S., White A., Anderson A.S. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep*. 2020; 22: 20–3.
66. Rinaldi L., Milione S., Fascione M.C. et al. Relevance of lung ultrasound in the diagnostic algorithm of respiratory diseases in a real-life setting: a multicentre prospective study. *Respirology*. 2019. DOI: 10.1111/resp.13659.
67. Rispoli M., Salvi R., Cennamo A. et al. Effectiveness of home-based preoperative pulmonary rehabilitation in COPD patients undergoing lung cancer resection. *Tumori*. 2020. DOI: 10.1177/0300891619900808.
68. Rodrigues Prestes T.R., Rocha N.P., Miranda A.S. et al. The anti-inflammatory potential of ACE2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis: evidence from basic and clinical research. *Curr Drug Targets*. 2017; 18: 1301–13.
69. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T. et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA*. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.8630.
70. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020; 102433.
71. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020. DOI: 10.2214/AJR.20.23034.
72. Salvi R., Meoli I., Cennamo A. et al. Preoperative high-intensity training in frail old patients undergoing pulmonary resection for NSCLC. *Open Med*. 2016. DOI: 10.1515/med-2016-0079.
73. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z. et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19) a review. *JAMA*. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6019.
74. Strindhall J., Skog M., Ernerudh J. et al. The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-year-old individuals: The Swedish HEXA immune study. *Age (Dordr)*. 2013; 35: 985–91.
75. Suastika K., Dwipayana P., Ratna Saraswati I.M. et al. Relationship between age and metabolic disorders in the population of Bali. *J Clin Gerontol*. 2011; 2 :47–52.
76. Testa S., Prandoni P., Paoletti O. et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6): 1320–3. DOI: 10.1111/jth.14871.
77. Tian S., Hu W., Niu L. et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2020. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
78. Tian S., Xiong Y., Liu H. et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x.
79. Trifirò G., Crisafulli S., Andò G. et al. Should patients receiving ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers be switched to other antihypertensive drugs to prevent or improve prognosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Drug Saf*. 2020. DOI: 10.1007/s40264-020-00935-2.
80. Vitacca M., Carone M., Clini E.M. et al. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: The Italian position paper. *Respiration*. 2020. DOI: 10.1159/000508399.

81. Wang H., Li T., Barbarino P. et al. Dementia care during COVID-19. *Lancet* (Lond Engl). 2020; 395: 1190–1.
82. Wang L., He W., Yu X. et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.
83. Weinberger B. Vaccines for the elderly: current use and future challenges. *Immun Ageing*. 2018; 15: 3.
84. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020. DOI: 10.7326/M20-2003.
85. Emergency P.H., Concern I., Health M. et al. Mental health and psychosocial considerations during COVID-19 outbreak. World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. World Heal Organ. 2020; 1–6.
86. Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020; 26: 502–5.
87. Yuan Y.M., Luo L., Guo Z. et al. Activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the lung of smoking-induced pulmonary arterial hypertension (PAH) rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015; 16: 249–53.
88. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054–62.
89. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-1212-7.
90. Zhou Q., Wei X.S., Xiang X. et al. Interferon- α 2b treatment for COVID-19. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.06.20042580.
3. Alghamdi I.G., Hussain I.I., Almalki S.S. et al. The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health. *Int J Gen Med*. 2014; 7: 417–23.
4. Alphs L., Brashear H.R., Chappell P. et al. Considerations for the assessment of suicidal ideation and behavior in older adults with cognitive decline and dementia. *Alzheimer's Dement* (NY N Y). 2016; 2: 48–59.
5. Ancidoni A., Bacigalupo I., Bellomo G. et al. A survey on COVID-19 infection in long-stay residential care homes. *Istituto Superiore di Sanità*. 2020.
6. Aw D., Silva A.B., Palmer D.B. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*. 2007; 120: 435–46.
7. Bianco A., Perrotta F., Barra G. et al. Prognostic factors and biomarkers of responses to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Int J Mol Sci*. 2019. DOI: 10.3390/ijms20194931.
8. Boccia M., Aronne L., Celia B. et al. COVID-19 and coagulative axis: review of emerging aspects in a novel disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1300.
9. Bonaguro L., Köhne M., Schmidleithner L. et al. CRELD1 modulates homeostasis of the immune system in mice and humans. *Nat Immunol*. 2020; 21: 1517–27. DOI: 10.1038/s41590-020-00811-2.
10. Briggs R., Holmerová I., Martin F.C. et al. Towards standards of medical care for physicians in nursing homes. *Eur Geriatr Med*. 2015; 6: 401–3.
11. Byers A.L., Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7: 323–31.
12. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
13. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res*. 2020. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4.
14. Cattaneo F., Guerra G., Parisi M. et al. Expression of formyl-peptide receptors in human lung carcinoma. *Anticancer Res*. 2015. 35: 2769–74.
15. Channappanavar R., Fett C., Mack M. et al. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Immunol*. 2017; 198: 4046–53.
16. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* (Lond Engl). 2020; 395: 507–13.
17. Clark I.A., Vissel B. The meteorology of cytokine storms, and the clinical usefulness of this knowledge. *Semin Immunopathol*. 2017; 39: 505–16.
18. Conti P., Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response

REFERENCES

1. Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Petrova N.V. i dr. Effects of tocilizumab, an interleukin-6 receptor antagonist, on cytokine expression and animal survival in a model of fatal acute respiratory distress syndrome. [Effects of tocilizumab, an interleukin-6 receptor antagonist, on cytokine expression and animal survival in a model of fatal acute respiratory distress syndrome]. *Biomedicine*. 2020: 16–4. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-60-70. (in Russian).
2. Aiello A., Farzaneh F., Candore G. et al. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front Immunol*. 2019; 10: 2247.

- to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020. DOI: 10.23812/Editorial-Conti-3.
19. Corbi G., Cacciatore F., Komici K. et al. Inter-relationships between Gender, Frailty and 10-Year Survival in Older Italian Adults: an observational longitudinal study. *Sci Rep*. 2019; 9: 18416.
 20. Daniele A., De Rosa A., Nigro E. et al. Adiponectin oligomerization state and adiponectin receptors airway expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012; 44: 563–9.
 21. Dhaou B.B.B., Boussema F., Aydi Z. et al. Corticoid-associated complications in elderly. *Tunis Med*. 2012; 90(11): 774–7.
 22. Di Zazzo E., Polito R., Bartollino S. et al. Adiponectin as link factor between adipose tissue and cancer. *Int J Mol Sci*. 2019. DOI: 10.3390/ijms20040839.
 23. European Society of Cardiology (ESC). Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020.
 24. European Society of Hypertension Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, Renin Angiotensin System blockers and COVID-19. 2020.
 25. Fallon A., Dukelow T., Kennelly S.P. et al. COVID-19 in nursing homes. *QJM*. 2020; DOI: 10.1093/qjmed/hcaa136.
 26. Ford A.H. Preventing delirium in dementia: managing risk factors. *Maturitas*. 2016. 92: 35–40.
 27. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020; DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
 28. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. et al. Covid-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. DOI: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
 29. Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
 30. Goetzl E.J., Huang M.C., Kon J. et al. Gender specificity of altered human immune cytokine profiles in aging. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2010; 24: 3580–9.
 31. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S. et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 536–44.
 32. Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016.
 33. Guaraldi G., Zona S., Silva A.R. et al. The dynamic association between Frailty, CD4 and CD4/CD8 ratio in people aging with HIV. *PLoS One*. 2019; 14: e0212283.
 34. Gubbels Bupp M.R. Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cell Immunol*. 2015; 294: 102–10.
 35. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS Coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203: 631–7.
 36. Han W., Zhu M., Chen J. et al. Lung transplantation for elderly patients with end-stage COVID-19 Pneumonia. *Ann Surg*. 2020. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003955.
 37. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506.
 38. Huhtinen E., Quinn E., Hess I. et al. Understanding barriers to effective management of influenza outbreaks by residential aged care facilities. *Australas J Ageing*. 2019; 38: 60–3.
 39. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. 2020.
 40. Ishiyama Y., Gallagher P.E., Averill D.B. et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2004; 43: 970–6.
 41. Jiang F., Deng L., Zhang L. et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *J Gen Intern Med*. 2020; 35: 1545–9.
 42. Jones G., Ding C. Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2010; 3: 81–9.
 43. Kang S., Peng W., Zhu Y. et al. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55(5): 105950. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105950.
 44. Karlberg J., Chong D.S.Y., Lai W.Y.Y. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 229–31.
 45. Lazzeri M., Lanza A., Bellini R. et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR) *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020. DOI: 10.4081/monaldi.2020.1285.
 46. Leong H.N., Earnest A., Lim H.H. et al. SARS in Singapore — predictors of disease severity. *Ann Acad Med Singap*. 2006; 35: 326–31.
 47. Liu K., Chen Y., Lin R., et al. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.
 48. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9: 45.
 49. Lionakis N., Mendrinos D., Sanidas E. et al. Hypertension in the elderly. *World J Cardiol*. 2012; 4: 135–47.

50. Li S., Lund J.B., Christensen K. et al. Exploratory analysis of age and sex dependent DNA methylation patterns on the X-chromosome in whole blood samples. *Genome Med.* 2020; 12: 39.
51. Li Z., Wang X., Cao D. et al. Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir. *Drug Discov Ther.* 2020; 14: 73–6.
52. Longobardi L. Bronchial asthma in the elderly patient. *J Gerontol Geriatr.* 2016; 64: 55–65.
53. Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006; 66: 193–292.
54. Mcmichael T.M., Clark S., Pogojans S. et al. COVID-19 in a long-term care facility-king county. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020. DOI: 10.15585/mmwr.mm6912e1.
55. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 6736: 19–20.
56. Mollica M., Nicolai A., Maffucci R. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risks in the elderly population. *Gerontol Geriatr.* 2018; 66: 149–55.
57. Nigro E., Stiuso P., Matera M.G. et al. The anti-proliferative effects of adiponectin on human lung adenocarcinoma A549cells and oxidative stress involvement. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.01.004.
58. Nishiura H., Kobayashi T., Suzuki A. et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.020.
59. Palmieri L., Andrianou X., Barbariol P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 patients dying in Italy report based on available. 2020.
60. Perrotta F., Cennamo A., Cerqua F.S. et al. Effects of a high-intensity pulmonary rehabilitation program on the minute ventilation/carbon dioxide output slope during exercise in a cohort of patients with COPD undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2019; 45: e20180132.
61. Perrotta F., Nigro E., Mollica M. et al. Pulmonary hypertension and obesity: focus on adiponectin. *Int J Mol Sci.* 2019. DOI: 10.3390/ijms20040912.
62. Perrotta F., Rocco D., Vitiello F. et al. Immune checkpoint blockade for advanced NSCLC: a new landscape for elderly patients. *Int J Mol Sci.* 2019. DOI: 10.3390/ijms20092258.
63. Pinti M., Appay V., Campisi J. et al. Aging of the immune system: focus on inflammation and vaccination. *Eur J Immunol.* 2016; 46: 2286–2301.
64. Report S. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report-22. Geneva: World Health Organization; 2020. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Geneva: World Health Organization; 2020; 10–12.
65. Rico-Mesa J.S., White A., Anderson A.S. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep.* 2020; 22: 20–3.
66. Rinaldi L., Milione S., Fascione M.C. et al. Relevance of lung ultrasound in the diagnostic algorithm of respiratory diseases in a real-life setting: a multicentre prospective study. *Respirology.* 2019. DOI: 10.1111/resp.13659.
67. Rispoli M., Salvi R., Cennamo A. et al. Effectiveness of home-based preoperative pulmonary rehabilitation in COPD patients undergoing lung cancer resection. *Tumori.* 2020. DOI: 10.1177/0300891619900808.
68. Rodrigues Prestes T.R., Rocha N.P., Miranda A.S. et al. The anti-inflammatory potential of ACE2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis: evidence from basic and clinical research. *Curr Drug Targets.* 2017; 18: 1301–13.
69. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T. et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.8630.
70. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 102433.
71. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020. DOI: 10.2214/AJR.20.23034.
72. Salvi R., Meoli I., Cennamo A. et al. Preoperative high-intensity training in frail old patients undergoing pulmonary resection for NSCLC. *Open Med.* 2016. DOI: 10.1515/med-2016-0079.
73. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z. et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19) a review. *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6019.
74. Strindhall J., Skog M., Emerudh J. et al. The inverted CD4/CD8 ratio and associated parameters in 66-year-old individuals: The Swedish HEXA immune study. *Age (Dordr).* 2013; 35: 985–91.
75. Suastika K., Dwipayana P., Ratna Saraswati I.M. et al. Relationship between age and metabolic disorders in the population of Bali. *J Clin Gerontol.* 2011; 2 :47–52.
76. Testa S., Prandoni P., Paoletti O. et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1320–3. DOI: 10.1111/jth.14871.
77. Tian S., Hu W., Niu L. et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2020. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
78. Tian S., Xiong Y., Liu H. et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)

- through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x.
79. Trifirò G., Crisafulli S., Andò G. et al. Should patients receiving ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers be switched to other antihypertensive drugs to prevent or improve prognosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Drug Saf*. 2020. DOI: 10.1007/s40264-020-00935-2.
 80. Vitacca M., Carone M., Clini E.M. et al. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: The Italian position paper. *Respiration*. 2020. DOI: 10.1159/000508399.
 81. Wang H., Li T., Barbarino P. et al. Dementia care during COVID-19. *Lancet (Lond Engl)*. 2020; 395: 1190–1.
 82. Wang L., He W., Yu X. et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.
 83. Weinberger B. Vaccines for the elderly: current use and future challenges. *Immun Ageing*. 2018; 15: 3.
 84. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020. DOI: 10.7326/M20-2003.
 85. Emergency P.H., Concern I., Health M. et al. Mental health and psychosocial considerations during COVID-19 outbreak. World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. World Heal Organ. 2020; 1–6.
 86. Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020; 26: 502–5.
 87. Yuan Y.M., Luo L., Guo Z. et al. Activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the lung of smoking-induced pulmonary arterial hypertension (PAH) rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015; 16: 249–53.
 88. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054–62.
 89. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
 90. Zhou Q., Wei X.S., Xiang X. et al. Interferon- α 2b treatment for COVID-19. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.06.20042580.

ЭНДОТЕЛИЙ — КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ТАК ИЛИ НЕТ?

© Андрей Сергеевич Галенко, Кристина Александровна Лосева,
Евгений Владимирович Рыбин

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

Контактная информация: Андрей Сергеевич Галенко — доцент кафедры факультетской терапии
им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: asgalenko@mail.ru

Поступила: 27.09.2021

Одобрена: 20.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. В статье освещается роль эндотелия как важнейшего регуляторного и эндокринного органа, осуществляющего координацию и оптимальное протекание различных метаболических и физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Кратко затрагивается история изучения эндотелия и роль в ней отечественных ученых. Обозначены основные функции сосудистого эндотелия в норме и при различных патологических процессах, методы диагностики эндотелиальной дисфункции, а также средства и методы ее немедикаментозной и фармакологической коррекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндотелий; история изучения эндотелия; функции эндотелия; эндотелиальная дисфункция; диагностика эндотелиальной дисфункции; коррекция эндотелиальной дисфункции.

IS ENDOTHELIUM THE KEY TO SOLVING A CARDIOVASCULAR DISEASES PROBLEM, YES OR NO?

© Andrey S. Galenko, Kristina A. Loseva, Eugeny V. Rybin

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

Contact information: Andrey S. Galenko — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: asgalenko@mail.ru

Received: 27.09.2021

Revised: 20.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. The article highlights the role of the endothelium as the most important regulatory and endocrine organ that coordinates and optimizes different metabolic and physiological processes in the cardiovascular system. The history of the study of the endothelium and the role of Russian scientists are briefly described. The main functions of the vascular endothelium in normal condition and in pathological processes, methods for diagnosing endothelial dysfunction, as well as routes and methods of its pharmacological and non-pharmacological correction are indicated.

KEY WORDS: endothelium; endothelial studying history; endothelial functions; diagnosing endothelial dysfunction; correction endothelial dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития медицины не вызывает сомнения важнейшая роль, которую играет сосудистый эндотелий в ко-

ординации и регулировании различных метаболических и физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Нарушение функционального состояния эндотелия, или эндотелиальная дисфункция, лежит у самых

истоков сердечно-сосудистого континуума, итогом которого является развитие сердечной недостаточности и смерть пациента [12, 43].

Ученые во всем мире проводят исследования, направленные на выяснение тонких механизмов физиологических и патологических процессов, протекающих на поверхности и внутри эндотелиоцитов, чтобы найти подходы к решению проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В нашей статье мы постараемся кратко рассмотреть вопросы особенностей функций эндотелия в норме и при патологии, познакомить читателя с основными методами их диагностики, а также осветить способы медикаментозной и нефармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции.

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Эндотелий — клеточная выстилка поверхности кровеносных, лимфатических сосудов и эндокарда. Впервые термин «эндотелий» был предложен в 1865 году швейцарским анатомом, гистологом и эмбриологом Вильгельмом Гисом (Wilhelm His Sr.), который подробно изучал клетки, выстилающие «внутренние полости» организма [15].

Первоначально эндотелий считался инертным внутрисосудистым покрытием, не оказывающим никакого влияния на процессы, происходящие в сосудистом русле, и только начиная с 20-х годов прошлого века эти представления начали меняться. Нельзя не отметить, что одними из первых значимость эндотелия как одного из важнейших регуляторных факторов распознали отечественные ученые. Еще век назад, в 1922 году, Михаил Владимирович Яновский, профессор кафедры диагностики и общей терапии Военно-медицинской академии, разработал теорию «периферического сердца», согласно которой сосудистая сеть является гемодинамическим фактором, способствующим периферической гемоциркуляции, по сути, предвосхитив идею автономной вазорегулирующей функции эндотелия [14].

Огромный вклад в изучение эндотелия внес один из учеников М.В. Яновского, Виктор Александрович Вальдман — основатель и первый заведующий кафедрой факультетской терапии Ленинградского педиатрического медицинского института. В его работах (1933) появляется первое упоминание об эндокардите как заболевании всего эндотелиального

аппарата сердца и сосудов. Изучая патологию сосудов, В.А. Вальдман в 1936 году предложил эндотелиальную баночную пробу — метод выявления гиперергического набухания эндотелия сосудов (эндотелиоза), ставший предшественником других диагностических способов оценки эндотелиальной дисфункции. В 1960 году в своей работе «Сосудистый тонус. Лимфатический, капиллярный, венозный» В.А. Вальдман утверждал, что сосудистая сеть представляет собой «важнейший гемодинамический фактор, не менее важный и совершенный, чем сердце». Выделив группу симптоматических артериальных гипертензий, В.А. Вальдман отметил нервную регуляцию капилляров, но еще тогда ученый указывал на наличие и гуморального характера регуляции, по сути, предвосхищая открытие эндотелиальных вазорегулирующих факторов, обнаруженных десятилетиями позднее [7].

Окончательно же мировое научное сообщество восприняло концепцию эндотелия как важнейшего регуляторного органа благодаря исследованиям австралийского фармаколога и патолога Говарда Флори (Howard Florey). В своей работе (The endothelial cell, 1966) Флори описывает особенности транспорта молекул через стенки эндотелия, участие внутриклеточных caveол в трансмембранном переносе веществ, дает характеристику межэндотелиальным клеточным соединениям, их реакции на воспаление и действие вазоактивных веществ, описывает структуру и роль базальных мембран, указывает на участие эндотелиальных клеток в воспалительном процессе, а также их роль в формировании начальных фаз развития атеросклероза [44].

В настоящее время к наиболее важным функциям, выполняемым эндотелием, относят [4, 16]:

- регуляцию сосудистого тонуса;
- контроль адгезии и агрегации тромбоцитов, участие в фибринолизе;
- регуляцию адгезии лейкоцитов, участие в воспалительных процессах;
- регуляцию ангиогенеза.

Реализация данных функций опосредуется через секрецию эндотелием веществ, выполняющих определенную роль.

В 70-х годах прошлого века была открыта способность эндотелия к выработке простаглицлина, подавляющего агрегацию тромбоцитов и вызывающего расслабление сосудов [68].

Полное распознавание эндотелия как важнейшего вазорегуляторного и эндокринного органа произошло в 1980 году. R.F. Furchgott

и J.V. Zawadzki путем воздействия на спиральную полосу нисходящей грудной аорты и других кровеносных сосудов кролика ацетилхолином выявили, что некоторые участки препаратов не реагировали на данное воздействие. Как выяснилось позже, поверхность данных сосудистых участков была повреждена в результате подготовки препарата. Это позволило понять, что для релаксации отдельных препаратов грудной аорты под действием ацетилхолина требуется присутствие эндотелиальных клеток. Ацетилхолин, воздействуя на мускариновые рецепторы эндотелиоцитов, стимулирует высвобождение вещества, вызывающего расслабление гладких мышц сосудов. Это вещество было названо эндотелийзависимым релаксирующим фактором (EDRF) [45]. Позднее, в 1987 году, в процессе изучения высвобождения EDRF и оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток в культуре, была выяснена идентичность EDRF и NO с точки зрения биологической активности, и тем самым доказана химическая структура вещества, открытого Furchgott и Zawadzki [73]. Кроме того, была определена роль NO в подавлении адгезии тромбоцитов [76].

Участие эндотелия в вазоконстрикторных реакциях было отмечено P. Vanhoutte с соавт. (1981), обнаруживших, что в эндотелии синтезируются вещества пептидной природы — «эндотелиальный констрикторный фактор». R. O'Brien, R. Robbins и I. McMurtry (1987), выделив данный фактор из эндотелиальных клеток бычьей аорты и легочной артерии, вызывали устойчивое сужение сосудистых колец, полученных из коронарных и легочных артерий крупного рогатого скота, а также легочных артерий и аорт крыс и морских свинок, чем подтвердили роль эндотелия в регуляции тонуса сосудов [71]. Фактор изначально получил название «эндотелин», а несколько позднее — эндотелин-1 (ЭТ-1).

В эндотелиальных клетках также происходит секреция ангиотензина-II (АТ-II), который является одним из наиболее сильных вазоконстрикторов [83]. Определена роль АТ-II в усилении процессов пролиферации и подавления апоптоза клеточных элементов стенки сосуда, увеличения синтеза экстрацеллюлярного матрикса [74], индукции роста гладкомышечных клеток сосудов [36].

В 1983 году описано высвобождение фактора, активирующего тромбоциты (PAF) из стимулированных человеческих эндотелиальных клеток [30]. PAF, взаимодействуя со

специфическими рецепторами на тромбоцитах, вызывает активацию адгезии и агрегации тромбоцитов [55].

Фактор Виллебранда (vWF), синтезирующийся и хранящийся в эндотелиальных клетках, после высвобождения опосредует агрегацию и адгезию тромбоцитов к эндотелию сосудов. Поскольку высвобождение фактора увеличивается при повреждении эндотелиальных клеток, было предложено использовать его в качестве индикатора эндотелиального нарушения или дисфункции [2, 62].

Трансформация поверхности эндотелия из антикоагулянтной в прокоагулянтную при его повреждении происходит путем экспрессии тканевого фактора, запускающего «внешний» путь свертывания крови [8]. С другой стороны, этот процесс ограничивают антикоагулянтные эндотелиальные факторы: ингибитор тканевого фактора, тромбомодулин и протеогликаны [56].

В эндотелии также синтезируются вещества, принимающие участие в процессе фибринолиза: тканевой и плазменный активатор плазминогена и их ингибиторы [45].

Выяснено, что эндотелий играет важную роль в адгезии лейкоцитов и воспалительных реакциях. В 1987 году M.P. Bevilacqua и соавт. определили эндотелиальный белок клеточной поверхности, регулирующий адгезию лейкоцитов, и назвали его «молекулой адгезии эндотелиального лейкоцита-1» (ELAM-1, Е-селектин) [27]. На современном этапе известно, что данную функцию эндотелиальные клетки осуществляют посредством адгезивных молекул нескольких разновидностей: межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), сосудистой клеточной молекулы адгезии (VCAM-1), Р-селектина, Е-селектина [48], ve-кадгерина [60].

Эндотелий принимает непосредственное участие в активации роста сосудов в условиях гипоксии и при повреждении тканей. Под действием ангиогенных факторов происходит пролиферация эндотелиоцитов, которая заканчивается их дифференцировкой и реэндотелизацией сосудов [1]. Основными ангиогенными факторами, образующимися в эндотелии, являются эндотелиальный фактор роста (фактор роста фибробластов, FGF) [43] и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), обладающий важной проангиогенной активностью, митогенным и антиапоптотическим действием на клетки эндотелия, повышающий проницаемость сосудов и способствующий миграции клеток [67].

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И МЕТОДЫ ЕЕ ДИАГНОСТИКИ

Под эндотелиальной дисфункцией понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов [8]. В настоящее время эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из основных патогенетических механизмов, лежащих в основе патогенеза множества заболеваний, причем не только сердечно-сосудистой системы, но и эндокринной, дыхательной и других. Так, нарушения функционального состояния эндотелия выявляются на ранних этапах развития гипертонической болезни [79], при атеросклерозе [45] и ишемической болезни сердца [84], при остром коронарном синдроме [29], хронической сердечной недостаточности различной этиологии [26], кальцинированном аортальном стенозе [23], сахарном диабете [27], бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких [47] и других заболеваниях. Кроме того, дисфункция эндотелия определяется и у клинически здоровых людей, имеющих те или иные факторы кардиоваскулярного риска: у курильщиков [70], людей с ожирением и другими проявлениями метаболического синдрома [82], при дислипидемии [19, 85].

Что особенно важно, степень выраженности эндотелиальной дисфункции может служить количественным маркером прогрессирования некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, в частности гипертонической болезни [18].

Если говорить о патогенетических механизмах формирования дисфункции эндотелия, то в самых общих чертах можно выделить три основные ее составляющие: дисбаланс между процессами вазоконстрикции и вазодилатации, нарушение выработки факторов воспаления и пролиферации сосудов и нарушения в системе гемостаза. Все это приводит в конечном итоге к ремоделированию сосудистой стенки [22]. А непосредственной причиной возникновения ремоделирования служит нарушение секреции эндотелиоцитами соответствующих регуляторных факторов.

Методы диагностики эндотелиальной дисфункции условно можно разделить на три группы: морфологические, инструментальные и лабораторные [21].

Морфологические методы исследования позволяют визуально оценить количество эндотелиоцитов или их частиц в крови, которое существенно возрастает при повреждении

эндотелия. В настоящее время морфологические методы имеют достаточно ограниченное применение в практике. Их прообразом может служить предложенная В.А. Вальдманом еще в 30-х годах прошлого века эндотелиальная баночная проба [6]. В 1978 году J. Hladovec внедрил способ оценки эндотелиальной дисфункции путем исследования уровня циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ), представляющих собой клетки, отделяющиеся от стенки сосуда в процессе его повреждения [50]. В среднем количество ЦДЭ у взрослого человека в норме колеблется от 2 до 4 кл/100 мкл плазмы [13]. У пациентов с ССЗ предложено выделять степени эндотелиальной дисфункции по концентрации ЦДЭ. Умеренная степень нарушения функции эндотелия расценивается при количестве ЦДЭ от 6 до 10 клеток, средняя степень — от 11 до 25, выраженная степень — 26 и выше [3].

В последнее время повышенное внимание уделяется эндотелиальным апоптотическим микрочастицам (ЭАМ) как новым маркерам эндотелиальной дисфункции. ЭАМ представляют собой мембранные везикулы, высвобождающиеся во внеклеточное пространство при активации или апоптозе эндотелиальных клеток [34]. Их концентрацию определяют с помощью проточной цитофлуориметрии, а морфологию и размер путем криотрансмиссионной электронной микроскопии с использованием рецепторспецифической метки [59].

Инструментальные методы исследования функций эндотелия основаны на измерении степени изменения диаметра сосудов на различные механические (напряжение сдвига) или фармакологические (химические) стимулы [8].

В качестве одной из первых инструментальных методик для оценки вазорегулирующей функции эндотелия было предложено проведение коронарографии с введением ацетилхолина для оценки эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и нитропруссид натрия для оценки эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) [80].

В дисфункциональном или поврежденном эндотелии ацетилхолин вызывает либо слабую вазодилатацию, либо даже вазоконстрикцию [65]. Изменение диаметра артерий регистрируется с помощью систем цифровой количественной обработки изображений, а также с помощью внутрисосудистых ультразвуковых катетеров [17]. Данная методика, несмотря на непосредственную оценку сосудистой реактивности коронарных артерий,

имеет ограничения в силу инвазивности процедуры и высокой стоимости, хотя и является наиболее точным методом оценки вазорегуляторной функции эндотелия.

D.S. Celermajer и соавт. (1992) разработали неинвазивный метод диагностики функционального состояния эндотелия путем оценки постокклюзионного изменения диаметра плечевых артерий с помощью ультразвука высокого разрешения [31]. Данный способ оценки функции эндотелия носит название «кровоток-опосредованное расширение» (Flow Mediated Dilatation, FMD). Во время проведения пробы происходит эндотелийопосредованное выделение NO, что приводит к расширению сосудов, которое можно количественно определить как показатель вазомоторной функции [52]. Преимуществом данного метода является его неинвазивный характер, что позволяет проводить повторные измерения для оценки эффективности различных вмешательств, которые могут оказывать влияние на состояние сосудистого эндотелия.

T. Anderson и соавт. (1995) в своей работе продемонстрировали тесную связь показателей между ЭЗВД, полученной при коронарографическом исследовании с ацетилхолином, и при ультразвуковом исследовании плечевой артерии, что позволило использовать плечевую артерию как универсальную модель для дальнейших оценок влияния различных факторов на функциональное состояние эндотелия [37].

T. Gori и соавт. (2008) описали новый неинвазивный метод — «вазоконстрикция, вызываемая низкоскоростным потоком» (Low-flow-mediated constriction, L-FMC), позволяющий оценивать артериальный тонус в состоянии покоя. L-FMC заключается в сужении плечевой артерии, обусловленном снижением кровотока после окклюзии артерии с помощью дистально расположенной манжеты. L-FMC является простым и быстрым методом, дополняющим FMD и расширяющим диагностические возможности [46].

Лабораторные методы оценки эндотелиальной функции заключаются в определении концентрации определенных факторов, синтезируемых эндотелием и выполняющих различные функции. В настоящее время именно лабораторные методики имеют приоритетное значение в оценке функционального состояния как эндотелия в целом, так и отдельных его функций [21].

Для оценки вазомоторной функции в первую очередь используют определение уровня

NO и его метаболитов [80]. Поскольку NO имеет период полураспада всего 0,1 секунды, обычно определяют уровень конечных продуктов окисления NO — нитритов и нитратов (NO_x). Материалом для исследования может служить плазма, сыворотка крови, культуральные жидкости [11].

Для оценки вазоконстрикторной функции определяют уровень эндотелина-1 (ET-1), который в высоких концентрациях способствует развитию эндотелиальной дисфункции. ET-1 увеличивает выработку эндотелиального супероксида, что приводит к нарушению ЭЗВД и запуску провоспалительных процессов [32].

Оценка функции эндотелия также подразумевает определение концентрации и функциональной активности фактора фон Виллебранда (vWF), который опосредует агрегацию тромбоцитов и их адгезию к эндотелию сосудов. Проведенные исследования указывают на значимость повышения концентрации vWF в качестве предиктора риска развития повторного инфаркта миокарда [25].

Для анализа антикоагулянтной функции эндотелия исследуют уровень тромбомодулина (TM), который представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на поверхности эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. В месте повреждения эндотелия тромбин связывается с TM, образуя комплекс тромбин–TM, способствующий активации протеина C, который осуществляет расщепление факторов Va и VIIIa, тем самым предотвращая чрезмерное образование фибринового сгустка. Концентрация TM в плазме здоровых людей относительно низкая. При повреждении эндотелия, сопровождающегося протеолизом, концентрация TM в плазме крови увеличивается в 1,5–2 раза. Уровень тромбомодулина в крови определяют методом иммуноферментного анализа [39].

Для оценки фибринолитической функции исследуют уровень тканевого активатора плазминогена (tPA), образующегося в эндотелиальных клетках. tPA обеспечивает внешний путь активации плазминогена путем образования тройного комплекса (фибрин + плазминоген + tPA), за счет чего образующийся плазмин обеспечивает протеолитическую деградацию фибрина. Концентрацию tPA также определяют с помощью иммуноферментного анализа [10, 20].

Как уже упоминалось ранее, эндотелий играет важную роль в адгезии и миграции лейкоцитов посредством секреции адгезивных молекул: ICAM-1, VCAM-1, P-селектина,

Е-селектина и ve-кадгерина. Изменение концентрации данных веществ свидетельствует о повреждении эндотелия, указывает на тяжесть воспаления и может использоваться для определения прогноза течения заболевания [77].

Одним из важнейших регуляторов ангиогенеза является VEGF, который используется в качестве маркера эндотелиальной дисфункции. Наиболее значимо определение концентрации VEGF для диагностики онкологических процессов, поскольку рост кровеносных сосудов в опухоли способствует ее активизации, быстрому росту и метастазированию. VEGF, который взаимодействует с рецепторами эндотелия сосудов, является самым мощным медиатором этого процесса [77].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Не подлежит сомнению тот факт, что нарушение функций эндотелия лежит в самом основании сердечно-сосудистого континуума, нередко определяясь уже на доклиническом уровне. При этом данные функциональные нарушения зачастую являются обратимыми, а нефармакологические и медикаментозные воздействия по коррекции эндотелиальной дисфункции способны остановить и обратить вспять ее развитие, тем самым отсрочив (и даже предотвратив) клинический дебют того или иного заболевания [40].

На сегодняшний день известно о положительном воздействии на эндотелий различных факторов, как медикаментозных, так и нефармакологических, реализующихся путем улучшения его функциональных показателей. Постараемся в нашем обзоре кратко их рассмотреть.

К основным нефармакологическим методам коррекции эндотелиальной дисфункции относят компоненты здорового образа жизни: отказ от табакокурения, нормализацию и поддержание нормальной массы тела, адекватную двигательную активность и соблюдение «здоровой» диеты, которые также являются и средствами первичной профилактики ССЗ [35].

Отказ от курения является наиболее простым, экономически выгодным и в то же время крайне эффективным методом первичной и вторичной профилактики ССЗ. За счет воздействия табачного дыма эндотелий сосудов теряет свои антитромбогенные свойства, что

усиливает тромбогенность уже имеющихся атероматозных бляшек у курильщиков. Экстракты сигаретного дыма также способствуют повышенному образованию фактора фон Виллебранда, активации тромбоцитов и каскада коагуляции со снижением фибринолиза, сокращению времени образования фибрина и увеличению прочности свертка [49].

Помимо этого, никотин оказывает прямое действие на сосудистую стенку, угнетая активность синтазы оксида азота (eNOS), а также активируя перекисное окисление. Употребление как легких, так и тяжелых сигарет одинаково негативно влияет на снижение показателей ЭЗВД [24].

В классических работах D.S. Celermajer и соавт. (1993) и D.J. Higman и соавт. (1994) было продемонстрировано, что вызываемая курением дисфункция эндотелия является потенциально обратимой, поскольку через несколько месяцев после прекращения курения показатели ЭЗВД возвращаются к норме [49]. В исследовании H.Jr. Moreno и соавт. (1998) отмечалось восстановление нормальной венодилатации, вызванной брадикинином, всего лишь в течение 24 часов после прекращения курения [69].

По данным других исследований, уже через неделю после отказа от курения наблюдается улучшение базальной продукции NO [78]. Таким образом, отказ от курения, независимо от его стажа и возраста пациента, способен оказать положительный вклад в профилактику ССЗ, в том числе за счет улучшения функционального состояния эндотелия.

Во время физических упражнений происходит увеличение «напряжения сдвига» на эндотелии, опосредованного потоком, что приводит к повышению экспрессии eNOS. В свою очередь eNOS индуцирует секрецию NO, который способствует снижению периферического сопротивления и увеличению перфузии. Регулярные физические упражнения улучшают функцию сосудов также за счет снижения клеточных активных форм кислорода и повышения биодоступности NO [42].

Отец медицины Гиппократ говорил: «Наши пищевые вещества должны быть лечебным средством, а наши лечебные средства должны быть пищевыми веществами», — и это его утверждение не утратило своей актуальности даже спустя тысячелетия.

В настоящее время доказано позитивное влияние на функциональное состояние эндотелия некоторых нутриентов (рыба [58], орехи [64]) и напитков (чай [57], различные

алкогольные напитки [72, 86]) за счет содержащихся в их составе полиненасыщенных жирных кислот и различных антиоксидантов [53, 86]. Своеобразной квинтэссенцией полезных нутриентов, оказывающих положительное влияние на эндотелий и способствующих первичной профилактике ССЗ, может служить известная средиземноморская диета. Особенность ее заключается в высоком содержании фруктов, овощей, бобовых, цельнозерновых продуктов, рыбы, оливкового масла, умеренного употребления красного вина во время еды, ограничения красного мяса и молочных продуктов [5].

На современном этапе развития медицины накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о положительном воздействии на эндотелий тех или иных фармакологических препаратов различных групп. Их действие в общем можно объяснить следующими механизмами [66]:

- замещение недостатка эндотелиальных факторов;
- предотвращение действия медиаторов, вызывающих дисфункцию эндотелия;
- влияние на активность eNOS;
- прямое воздействие на рецепторы сосудистого эндотелия;
- опосредованный эффект через влияние на факторы риска ССЗ.

Первыми препаратами, применение которых для коррекции эндотелиальной дисфункции было теоретически обосновано сразу же после идентификации химической структуры эндотелиального релаксирующего фактора NO, стали донаторы NO, L-аргинин [61] и нитропруссид натрия [28], однако в дальнейшем широкого клинического применения эти препараты не получили.

Из препаратов, распространенных в современной клинической практике, наиболее выраженными эндотелийпротективными эффектами обладают различные статины (симвастатин [41], аторвастатин [9], розувастатин [51] и другие), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл [63], квинаприл [8], периндоприл [38] и другие) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (валсартан [81], телмисартан [54] и другие), а также некоторые блокаторы кальциевых каналов (амлодипин и лацидипин [33]) и бета-адреноблокаторы (небиволол) [75]. Наличие эндотелийпротективных свойств придает вышеперечисленным препаратам дополнительную ценность и целесообразность применения с точки зрения патогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей статье были упомянуты лишь основные и наиболее изученные функции и процессы, регуляцию которых осуществляет сосудистый эндотелий. Как было продемонстрировано, дисфункция эндотелия является важнейшим патологическим процессом, лежащим в основе развития различных заболеваний, и применение широкого спектра современных диагностических методик позволяет выявить эти нарушения еще на доклиническом, потенциально обратимом уровне. А фармакологические и немедикаментозные воздействия на сосудистый эндотелий как на ключевой элемент сердечно-сосудистого континуума позволят оптимизировать существующие и разработать новые подходы к первичной и вторичной профилактике ССЗ (и не только их), тем самым уменьшая глобальное бремя данных заболеваний на систему здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабеков А.И., Рзаева Т.Ш. Биологическая роль эндотелия в условиях нормы. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017; 7 (6): 1046–8.
2. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Асташев П.Е., Гудымович В.Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции как прогностический признак течения внутрисердечного инфекционного процесса. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2011; 6(3): 3–8.
4. Бабичев А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза. Педиатр. 2013; 4(1): 122–7. DOI: 10.17816/PED41122-127.
5. Бубнова М.Г. Современные возможности изменения образа жизни и терапии статинами в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. CardioComatika. 2017; 3: 39–48.
6. Вальдман В.А. Эндотелиит и «баночная проба». Клиническая медицина. 1938; 16(3): 313–8.
7. 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.
8. Галенко А.С. Оценка эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее фармакологической коррекции. Дисс. ... канд. мед. наук. СПб.; 2005.
9. Галенко А.С., Шуленин С.Н. Применение аторвастатина в комплексной терапии стабильной стено-

- кардии 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.
10. Глыбочко П.В., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н. и др. Диагностическое значение показателей ангиогенеза при раке почки. *Онкоурология*. 2011; (3): 25–31.
 11. Лапшина Л.А., Кравчун П.Г., Титова А.Ю., Глебова О.В. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии. *Украинский медицинский журнал*. 2009; 6: 49–53.
 12. 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.
 13. Миронов А.В., Торчинов А.М., Умаханова М.М. и др. Оценка степени тяжести эндотелиальной дисфункции при осложнениях беременности. *Трудный пациент*. 2018; 16 (8–9): 30–6.
 14. Обрезан А.Г., Шункевич Т.Н. Теория «периферического сердца» профессора М.В. Яновского: классические и современные представления. *Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина*. 2008; (3): 14–23.
 15. Он первый сказал: «Эндотелий!» Редакционная статья. *Артериальная гипертензия*. 2008; 14 (4): 408–9.
 16. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В кн.: *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. СПб.: СПбГМУ; 2003: 4–38.
 17. Полонецкий О.Л., Полонецкий Л.З. Дисфункция эндотелия и атеросклероз. *Медицинские новости*. 2012; (6): 6–11.
 18. Самолук М.О., Григорьева Н.Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2019; 59(3S): 4–9.
 19. 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.
 20. Тульцева С.Н. Использование рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в лечении окклюзий вен сетчатки. *Офтальмологические ведомости*. 2010; 3(1): 42–50.
 21. Шабров А.В., Галенко А.С., Успенский Ю.П., Лосева К.А. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 202–9.
 22. Шевченко Ю.Л., Асташев П.Е., Матвеев С.А., Гудымович В.Г. Эндотелий — структурная основа системы кровообращения: история проблемы. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2011; 6(2): 9–15.
 23. Ястребов С.Г., Гуляев Н.И., Галенко А.С. и др. Нанокластеры гидроксипатита в субэндотелиальных структурах полулуний аорты у пациентов с кальцинированным аортальным стенозом. *Письма в Журнал технической физики*. 2019; 45(4): 46–8. DOI: 10.21883/pjtf.2019.04.47338.17595.
 24. Amato M., Frigerio B., Castelnovo S. Effects of smoking regular or light cigarettes on brachial artery flow-mediated dilation. *Atherosclerosis*. 2013; 228(1): 153–60.
 25. Bernardo A., Ball C., Nolasco L. et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood*. 2004; 104(1):100–6. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0107.
 26. Bertoluci M.C., da Silva A.M., Wainstein M.V. et al. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *World J. Diabetes*. 2015; 6(5): 679–92.
 27. Bevilacqua M.P., Pober J.S., Mendrick D.L. et al. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. *Proc Natl AcadSci USA*. 1987; 84(24): 9238–42.
 28. Buzinari T.C., Oishi J.C., De Moraes T.F. et al. Treatment with sodium nitroprusside improves the endothelial function in aortic rings with endothelial dysfunction. *Eur J Pharm Sci*. 2017; 105: 144–9. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.04.022.
 29. Campo G., Pavasini R., Malagu M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2015; 29(2): 147–57.
 30. Camussi G., Aglietta M., Malavasi F. et al. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. *The Journal of Immunology*. 1983; 131(5): 2397–2403.
 31. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340(8828): 1111–5.
 32. Cerrato R., Cunningham C., Crabtree M.J. et al. Endothelin-1 increases superoxide production in human coronary artery bypass grafts. *Life Sci*. 2012; 91(13-14): 723–8.
 33. Chen Q., Guo F., Liu S. et al. Calcium channel blockers prevent endothelial cell activation in response to necrotic trophoblast debris: possible relevance to pre-eclampsia. *Cardiovascular Research*. 2012; 96(3): 484–93.
 34. Chironi G.N., Boulanger C.M., Simon A. et al. Endothelial microparticles in diseases. *Cell Tissue Res*. 2009; 335(1): 143–51.

35. Clinical practice guideline. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Journal of the American college of cardiology*. 2019; 74(10): 177–232.
36. Cody R.J. The integrated effects of angiotensin II. *The American Journal of Cardiology*. 1997; 79 (5A): 9–11.
37. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002; 39(2): 257–65.
38. Danilogorskaya Y., Zheleznyk, E., Privalova, E. et al. Effects of 12 months therapy with perindopril on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. *Journal of Hypertension*. 2019; 37: 151. DOI: 10.1097/01.hjh.0000571924.44874.70.
39. Demeulenaere M., Devreese K., Vanbelleghem H. et al. Thrombomodulin and endothelial dysfunction: A disease- modifier shared between malignant hypertension and atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephron*. 2018; 140(1): 63–73.
40. Djordjevic D., Cubrilo D., Macura M. et al. The influence of training status on oxidative stress in young male hand- ball players. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2011; 351(1–2): 251–9. DOI: 10.1007/s11010-011-0732-6.
41. Duman D., Sahin S., Esertas K., Demirtunc R. Simvastatin improves endothelial function in patents with subclinical hypothyroidism. *Heart Vessels*. 2007; 22(2): 88–93. DOI: 10.1007/s00380-006-0950-0.
42. Durand M.J., Gutterman D.D. Exercise and vascular function: how much is too much? *Can J Physiol Pharmacol*. 2014; 92(7): 551–7.
43. Dzau V.J., Gibbons G.H. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. *Hypertension*. 1991; 18(5): 115–21.
44. Florey H. The endothelial cell. *British Medical Journal*. 1966; 2 (5512): 487–90.
45. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288 (5789): 373–6. DOI: 10.1038/288373a0.
46. Gori T., Dragoni S., Lisi M. et al. Conduit artery constriction mediated by low flow a novel noninvasive method for the assessment of vascular function. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 51(20): 1953–8.
47. Green C.E., Turner A.M. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res*. 2017; 18(1): 20. DOI: 10.1186/s12931-017-0505-1.
48. Harlan J.M., Winn R.K. Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. *Critical Care Medicine*. 2002; 30(5): 214–9.
49. Higman D.J., Strachan A.M., Powell J.T. Reversibility of smoking-induced endothelial dysfunction. *Br. J. Surg*. 1994; 81(7): 977–8.
50. Hladovec J., Prerovský I., Staněk V., Fabián J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin. Wochenschr*. 1978; 56(20): 1033–6.
51. Ikdahl E., Hisdal J., Rollefstad S. et al. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 279. DOI: 10.1186/s13075-015-0795-y.
52. Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al. Role of nitric oxide in flow-dependent vasodilation of human peripheral arteries in vivo. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss*. 1994; 87 (8): 983–5.
53. Joosten M.M., Beulens J.W., Kersten S. et al. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. *Diabetologia*. 2008; 51(8): 1375–81.
54. Jung A.D., Kim W., Park S.H. et al. The effect of telmisartan on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Korean Circ J*. 2009; 39(5): 180–4. DOI: 10.4070/kcj.2009.39.5.180.
55. Kamata K., Numazawa T., Kasuya Y. Characteristics of vasodilatation induced by acetylcholine and platelet-activating factor in the rat mesenteric arterial bed. *Eur J Pharmacol*. 1996; 298(2): 129–36.
56. Komori K., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Blood Vessels*. 1990; 27 (2–5): 238–45.
57. Kromhout D., Bosschieter E., de Lezenne-Coulander C. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001; 104(2): 151–6.
58. Kromhout D., Bosschieter E., de Lezenne-Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1985; 12(19): 1205–9.
59. Lacroix R., Judicone C., Mooberry M. et al. Standardization of pre-analytical variables in plasma microparticle determination: results of the International Society on Thrombosis and Haemostasis SSC Collaborative workshop. *J. Thromb. Haemost*. 2013; 10: 12207.
60. Lampugnani M.G., Caveda L., Breviario F. et al. Endothelial cell-to-cell junctions. Structural characteristics and functional role in the regulation of vascular permeability and leukocyte extravasation. *Baillière's Clinical Haematology*. 1993; 6(3): 539–58.
61. Lekakis J.P., Papathanassiou S., Papaioannou T.G. et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol*.

- 2002; 86(2-3): 317–23. DOI: 10.1016/s0167-5273(02)00413-8.
62. Lip G.Y., Blann A.D. Von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. *British Heart Journal*. 1995; 74(6): 580–3.
 63. López-Jaramillo P., Casas, J. Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *J Hum Hypertens*. 2002; (16): 34–7. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001339.
 64. Lou H., Yuan H., Yamazaki Y. Alkaloids and flavonoids from peanut skin. *Planta Med*. 2001; 67(4): 345–9.
 65. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med*. 1986; 315 (17): 1046–51.
 66. Lüscher T.F., Noll G. The Endothelium as a Regulator of Vascular Tone and Growth. In: Lüscher T.F. (eds) *The Endothelium in Cardiovascular Disease*. Springer, Berlin, Heidelberg. 1995: 1–24. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79803-0_1.
 67. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018; 59(2): 455–67.
 68. Moncada S., Vane J.R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacological Reviews*. 1978; 30(3): 293–331.
 69. Moreno H. Jr., Chalon S., Urae A. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol*; 1998; 275 (3): 1040–5.
 70. Münzel T., Hahad O., Kuntic M. et al. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2020; 41 (41): 4057–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa460.
 71. O'Brien R.F., Robbins R.J., McMurtry I.F. Endothelial cells in culture produce a vasoconstrictor substance. *Journal of cellular physiology*. 1987; 132(2): 263–70.
 72. Padro T., Muñoz-García N., Vilahur G. Moderate Beer Intake and Cardiovascular Health in Overweight Individuals. *Nutrients*. 2018; 10(9): 1237.
 73. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; 327(6122): 524–6.
 74. Pepine C.J. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: potential role in myocardial ischemia. *The American Journal of Cardiology*. 1998; 82 (10A): 23–7.
 75. Perros F., Ranchoux B., Izikki M. et al. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(7): 668–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.05.
 76. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *The Lancet*. 1987; 2 (8567): 1057–8.
 77. Reinhart K., Bayer O., Brunkhorst F., Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit. Care Med*. 2002; 30(5): 302–12.
 78. Robbins R.A., Millatmal T., Lassi K. Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. *Chest*. 1997; 112(2): 313–8.
 79. Taddei S., Virdis A., Mattei P. et al. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. *Hypertension*. 1997; 29(3): 736–43. DOI: 10.1161/01.hyp.29.3.736.
 80. Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. *Free Radic. Res*. 2005; 39(8): 797–815.
 81. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Valsartan improves endothelial dysfunction in hypertension: a randomized, double-blind study. *Cardiovasc Ther*. 2009; 27(3): 151–8. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2009.00085.x.
 82. Tziomalos K., Athyros V.G., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20(2): 140–6. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.08.006.
 83. Vane J.R., Botting R.M. Secretory functions of the vascular endothelium. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 1992; 43(3): 195–207.
 84. Werns S.W., Walton J.A., Hsia H.H. et al. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1989; 79(2): 287–91.
 85. Winnik S., Auwerx J., Sinclair D.A., Matter C.M. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2015; 36(48): 3404–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv290.
 86. Wollny T., Aiello L., Di Tommaso D. Modulation of haemostatic function and prevention of experimental thrombosis by red wine in rats: a role for increased nitric oxide production. *Br J Pharmacol*. 1999; 127(3): 747–55.

REFERENCES

1. Agabekov A.I., Rzaeva T.Sh. Biologicheskaya rol' endoteliya v usloviyakh normy [Biological role of the endothelium in normal conditions]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2017; 7 (6): 1046–8. (in Russian).
2. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013 (in Russian).

3. Astashev P.E., Gudymovich V.G. Markery jendotelial'noj disfunkcii kak prognosticheskij priznak techenija vnutriserdechnogo infekcionnogo processa [Markers of endothelial dysfunction as a prognostic sign of the course of the intracardiac infectious process]. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. 2011; 6(3): 3–8. (in Russian).
4. 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).
5. Bubnova M.G. Sovremennye vozmozhnosti izmeneniya obraza zhizni i terapii statinami v profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij. [Modern possibilities of lifestyle change and statin therapy in the prevention of cardiovascular diseases]. CardioSomatika. 2017; 3: 39–48. (in Russian).
6. Val'dman V.A. Jendoteliit i «banoch'naja proba». [Endotheliitis and the «jar test»]. Klinicheskaja medicina. 1938; 16(3): 313–8. (in Russian).
7. Galenko A.S., Zaharov D.V., Loseva K.A. Rol' i funkcii jendotelija — kratkaja karakteristika voprosa i vklad otechestvennyh uchenykh v ego izuchenie. [The role and functions of the endothelium — 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).
8. Galenko A.S. Otsenka endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa I vozmozhnosti ee farmakologicheskoy korrektsii. [Evaluation of endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and the possibility of its pharmacological correction]. PhD thesis. Sankt-Peterburg; 2005. (in Russian).
9. Galenko A.S., Shulenin S.N. Primenenie atorvastatina v kompleksnoj terapii stabil'noj stenokardii naprazhnenija II i III funkcional'nykh klassov i ego vlijanie na funkcional'noe sostojanie jendotelija. [The use of atorvastatin in the complex therapy of stable exertional angina of functional classes 2 and 3 and its effect on the functional state of the endothelium.]. FARMindex@PRAKTIK: zhurnal po klinicheskoy farmakologii i racional'noj farmakoterapii. 2005; (9): 19–26. (in Russian).
10. Glybochko P.V., Zaharova N.B., Ponukalin A.N. i dr. Diagnosticheskoe znachenie pokazatelej angiogeneza pri rake pochki. [Diagnostic value of indicators of angiogenesis in kidney cancer]. Onkourologija. 2011; (3): 25–31. (in Russian).
11. Lapshina L.A., Kravchun P.G., Titova A.Ju., Glebova O.V. Znachenie opredelenija nitritov-nitratov kak markerov disfunkcii jendotelija pri serdechno-sosudistoj patologii. [The value of determining nitrite-nitrates as markers of endothelial dysfunction in cardiovascular pathology]. Ukrainskij medicinskij zhurnal. 2009; (6): 49–53. (in Russian).
12. Lopatin Z.V., Vasilenko V.S., Karpovskaya E.B. Rol' povrezhdayushchih endotelij faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapryazheniya u sportsmenov igrovyykh vidov sporta [The role of endothelial 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).
13. Mironov A.V., Torchinov A.M., Umahanova M.M. i dr. Ocenka stepeni tjazhesti jendotelial'noj disfunkcii pri oslozhnenijah beremennosti. [Assessment of the severity of endothelial dysfunction in complications of pregnancy]. Trudnyj pacient. 2018; 16 (8-9): 30–6. (in Russian).
14. Obrezan A.G., Shunkevich T.N. Teoriya «perifericheskogo serdtsa» professora M.V. Yanovskogo: klassicheskie i sovremennye predstavleniya. [The theory of the “Peripheral heart” by Professor M.V. Yanovsky: classical and modern concepts]. VestnikSPbGU. Number 11. Meditsina publishers. 2008; (3): 14–23. (in Russian).
15. On pervyyskazal: «Endoteliy»! (Redaktsionnaya stat'ya). [He was the first to say “Endothelium”!]. Arterial'naya gipertenziya. 2008; 14(4): 408–9. (in Russian).
16. Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Fiziologiya i patofiziologiya endoteliya [Physiology and pathophysiology of the endothelium]. In: Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya [Dysfunction of endothelium. Etiology, mechanisms, pharmacological correction]. Sankt-Peterburg: SPbGMU publishers; 2003: 4–38. (in Russian).
17. Poloneckij O.L., Poloneckij L.Z. Disfunkcija jendotelija i ateroskleroz. [Endothelial dysfunction and atherosclerosis]. Medicinskie novosti. 2012; (6): 6–11. (in Russian).
18. Samoljuk M.O., Grigor'eva N.Ju. Ocenka jendotelial'noj disfunkcii i vozmozhnosti ee korrektsii na sovremennom jetape u bol'nykh serdechno-sosudistymi zabolevanijami. [Assessment of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases]. Kardiologija. 2019; 59 (3S): 4–9. (in Russian).
19. Trashkov A., Brus T., Vasil'ev A. i dr. Endotelial'naya disfunkciya v patogeneze nealkogol'noj zhirovoy boleznii pečeni u krys i metody ee korrektsii [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).
20. Tul'ceva, S.N. Ispol'zovanie rekombinantnogo tkanevogo aktivatora plazminogena v lechenii okkluzij ven setchatki. [Use of recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of retinal vein occlusions]. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2010; 3(1): 42–50. (in Russian).
21. Shabrov A.V., Galenko A.S., Uspenskij Ju.P., Loseva K.A. Metody diagnostiki jendotelial'noj disfunkcii.

- [Methods for the diagnosis of endothelial dysfunction]. *Bulleten' sibirskoj mediciny*. 2021; 20(2): 202–9. (in Russian).
22. Shevchenko Yu.L., Astashev P.E., Matveev S.A., Gudymovich V.G. Endoteliy — strukturnaya osnova sistemy krovoobrashcheniya: istoriya problemy [Endothelium is the structural basis of the circulatory system: the history of the problem]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentraim N.I. Pirogova* [Vestnik of National medico-surgical Centre N.I. Pirogova]. 2011; 6 (2): 9–15. (in Russian).
 23. Jastrebov S.G., Guljaev N.I., Galenko A.S. i dr. Nanoklastery gidroksiapatita v subjendotelial'nyh strukturah polulunij aorty u pacientov s kal'cinirovannym aortal'nym stenozom. [Hydroxyapatite nanoclusters in subendothelial structures of the aortic crescent moon in patients with calcified aortic stenosis]. *Pis'ma v zhurnal tehnichejskoj fiziki*. 2019(4): 46–8. (in Russian).
 24. Amato M., Frigerio B., Castelnovo S. Effects of smoking regular or light cigarettes on brachial artery flow-mediated dilation. *Atherosclerosis*. 2013; 228(1): 153–60.
 25. Bernardo A., Ball C., Nolasco L. et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood*. 2004; 104 (1):100–6. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0107.
 26. Bertoluci M.C., da Silva A.M., Wainstein M.V. et al. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *World J. Diabetes*. 2015; 6(5): 679–92.
 27. Bevilacqua M.P., Pober J.S., Mendrick D.L. et al. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. *Proc Natl AcadSci USA*. 1987; 84(24): 9238–42.
 28. Buzinari T.C., Oishi J.C., De Moraes T.F. et al. Treatment with sodium nitroprusside improves the endothelial function in aortic rings with endothelial dysfunction. *Eur J Pharm Sci*. 2017; 105: 144–9. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.04.022.
 29. Campo G., Pavasini R., Malagu M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2015; 29(2): 147–57.
 30. Camussi G., Aglietta M., Malavasi F. et al. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. *The Journal of Immunology*. 1983; 131(5): 2397–2403.
 31. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340(8828): 1111–5.
 32. Cerrato R., Cunningham C., Crabtree M.J. et al. Endothelin-1 increases superoxide production in human coronary artery bypass grafts. *Life Sci*. 2012; 91(13-14): 723–8.
 33. Chen Q., Guo F., Liu S. et al. Calcium channel blockers prevent endothelial cell activation in response to necrotic trophoblast debris: possible relevance to pre-eclampsia. *Cardiovascular Research*. 2012; 96(3): 484–93.
 34. Chironi G.N., Boulanger C.M., Simon A. et al. Endothelial microparticles in diseases. *Cell Tissue Res*. 2009; 335(1): 143–51.
 35. Clinical practice guideline. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Journal of the American college of cardiology*. 2019; 74(10): 177–232.
 36. Cody R.J. The integrated effects of angiotensin II. *The American Journal of Cardiology*. 1997; 79 (5A): 9–11.
 37. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002; 39(2): 257–65.
 38. Danilogorskaya Y., Zheleznyk, E., Privalova, E. et al. Effects of 12 months therapy with perindopril on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. *Journal of Hypertension*. 2019; 37: 151. DOI: 10.1097/01.hjh.0000571924.44874.70.
 39. Demeulenaere M., Devreese K., Vanbelleghem H. et al. Thrombomodulin and endothelial dysfunction: A disease-modifier shared between malignant hypertension and atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephron*. 2018; 140(1): 63–73.
 40. Djordjevic D., Cubrilo D., Macura M. et al. The influence of training status on oxidative stress in young male hand- ball players. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2011; 351(1–2): 251–9. DOI: 10.1007/s11010-011-0732-6.
 41. Duman D., Sahin S., Esertas K., Demirtunc R. Simvastatin improves endothelial function in patents with subclinical hypothyroidism. *Heart Vessels*. 2007; 22(2): 88–93. DOI: 10.1007/s00380-006-0950-0.
 42. Durand M.J., Gutterman D.D. Exercise and vascular function: how much is too much? *Can J Physiol Pharmacol*. 2014; 92(7): 551–7.
 43. Dzau V.J., Gibbons G.H. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. *Hypertension*. 1991; 18(5): 115–21.
 44. Florey H. The endothelial cell. *British Medical Journal*. 1966; 2 (5512): 487–90.
 45. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288 (5789): 373–6. DOI: 10.1038/288373a0.
 46. Gori T., Dragoni S., Lisi M. et al. Conduit artery constriction mediated by low flow a novel noninvasive

- method for the assessment of vascular function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51(20): 1953–8.
47. Green C.E., Turner A.M. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res.* 2017; 18(1): 20. DOI: 10.1186/s12931-017-0505-1.
 48. Harlan J.M., Winn R.K. Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. *Critical Care Medicine.* 2002; 30(5): 214–9.
 49. Higman D.J., Strachan A.M., Powell J.T. Reversibility of smoking-induced endothelial dysfunction. *Br. J. Surg.* 1994; 81(7): 977–8.
 50. Hladovec J., Prerovský I., Staněk V., Fabián J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin. Wochenschr.* 1978; 56(20): 1033–6.
 51. Ikdahl E., Hisdal J., Rollefstad S. et al. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 279. DOI: 10.1186/s13075-015-0795-y.
 52. Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al. Role of nitric oxide in flow-dependent vasodilation of human peripheral arteries in vivo. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1994; 87 (8): 983–5.
 53. Joosten M.M., Beulens J.W., Kersten S. et al. Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. *Diabetologia.* 2008; 51(8): 1375–81.
 54. Jung A.D., Kim W., Park S.H. et al. The effect of telmisartan on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Korean Circ J.* 2009; 39(5): 180–4. DOI: 10.4070/kcj.2009.39.5.180.
 55. Kamata K., Numazawa T., Kasuya Y. Characteristics of vasodilatation induced by acetylcholine and platelet-activating factor in the rat mesenteric arterial bed. *Eur J Pharmacol.* 1996; 298(2): 129–36.
 56. Komori K., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Blood Vessels.* 1990; 27 (2–5): 238–45.
 57. Kromhout D., Bosschieter E., de Lezenne-Coulander C. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104(2): 151–6.
 58. Kromhout D., Bosschieter E., de Lezenne-Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1985; 12(19): 1205–9.
 59. Lacroix R., Judicone C., Mooberry M. et al. Standardization of pre-analytical variables in plasma micro-particle determination: results of the International Society on Thrombosis and Haemostasis SSC Collaborative workshop. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 10: 12207.
 60. Lampugnani M.G., Caveda L., Breviario F. et al. Endothelial cell-to-cell junctions. Structural characteristics and functional role in the regulation of vascular permeability and leukocyte extravasation. *Baillière's Clinical Haematology.* 1993; 6(3): 539–58.
 61. Lekakis J.P., Papathanassiou S., Papaioannou T.G. et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol.* 2002; 86(2-3): 317–23. DOI: 10.1016/s0167-5273(02)00413-8.
 62. Lip G.Y., Blann A.D. Von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. *British Heart Journal.* 1995; 74(6): 580–3.
 63. López-Jaramillo P., Casas, J. Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *J Hum Hypertens.* 2002; (16): 34–7. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001339.
 64. Lou H., Yuan H., Yamazaki Y. Alkaloids and flavonoids from peanut skin. *Planta Med.* 2001; 67(4): 345–9.
 65. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315 (17): 1046–51.
 66. Lüscher T.F., Noll G. The Endothelium as a Regulator of Vascular Tone and Growth. In: Lüscher T.F. (eds) *The Endothelium in Cardiovascular Disease.* Springer, Berlin, Heidelberg. 1995: 1–24. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79803-0_1.
 67. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology.* 2018; 59(2): 455–67.
 68. Moncada S., Vane J.R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacological Reviews.* 1978; 30(3): 293–331.
 69. Moreno H. Jr., Chalon S., Urae A. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol.* 1998; 275 (3): 1040–5.
 70. Münzel T., Hahad O., Kuntic M. et al. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J.* 2020; 41 (41): 4057–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa460.
 71. O'Brien R.F., Robbins R.J., McMurtry I.F. Endothelial cells in culture produce a vasoconstrictor substance. *Journal of cellular physiology.* 1987; 132(2): 263–70.
 72. Padro T., Muñoz-García N., Vilahur G. Moderate Beer Intake and Cardiovascular Health in Overweight Individuals. *Nutrients.* 2018; 10(9): 1237.
 73. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987; 327(6122): 524–6.

74. Pepine C.J. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: potential role in myocardial ischemia. *The American Journal of Cardiology*. 1998; 82 (10A): 23–7.
75. Perros F., Ranchoux B., Izikki M. et al. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(7): 668–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.05.
76. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *The Lancet*. 1987; 2 (8567): 1057–8.
77. Reinhart K., Bayer O., Brunkhorst F., Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit. Care Med*. 2002; 30(5): 302–12.
78. Robbins R.A., Millatmal T., Lassi K. Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. *Chest*. 1997; 112(2): 313–8.
79. Taddei S., Virdis A., Mattei P. et al. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. *Hypertension*. 1997; 29(3): 736–43. DOI: 10.1161/01.hyp.29.3.736.
80. Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. *Free Radic. Res*. 2005; 39(8): 797–815.
81. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Valsartan improves endothelial dysfunction in hypertension: a randomized, double-blind study. *Cardiovasc Ther*. 2009; 27(3): 151–8. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2009.00085.x.
82. Tziomalos K., Athyros V.G., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20(2): 140–6. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.08.006.
83. Vane J.R., Botting R.M. Secretory functions of the vascular endothelium. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 1992; 43(3): 195–207.
84. Werns S.W., Walton J.A., Hsia H.H. et al. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1989; 79(2): 287–91.
85. Winnik S., Auwerx J., Sinclair D.A., Matter C.M. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2015; 36(48): 3404–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv290.
86. Wollny T., Aiello L., Di Tommaso D. Modulation of haemostatic function and prevention of experimental thrombosis by red wine in rats: a role for increased nitric oxide production. *Br J Pharmacol*. 1999; 127(3): 747–55.

УДК 616-002.5-021.1+616.34-002.54+617.55-036.11-089+616.33/.34-005.1

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ АБДОМИНАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТА С КИШЕЧНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

© Сергей Викторович Петров³, Юрий Павлович Успенский^{1, 2},
Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Анжелика Витольдовна Шотик^{2, 3},
Екатерина Павловна Лыкова³, Владимир Сергеевич Кутенко²,
Кямаля Низамитдиновна Наджафова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Елизаветинская больница. 195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14

Контактная информация: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Поступила: 30.08.2021

Одобрена: 20.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. Проблема туберкулеза всегда была и остается актуальной. Несмотря на успехи медицины и совершенствование методов диагностики, распознавание туберкулезного процесса, особенно при его внелегочных манифестациях, часто представляет трудности. В данной статье представлен клинический случай диагностики абдоминального туберкулеза у пациента с неуточненным кишечным кровотечением, демонстрирующий сложности установления диагноза в хирургической практике у пациентов без туберкулезного анамнеза. Только мультидисциплинарный подход может обеспечить успех в лечении таких пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез кишечника; туберкулезный мезаденит; желудочно-кишечное кровотечение.

A CLINICAL CASE OF DIAGNOSIS OF ABDOMINAL TUBERCULOSIS IN A PATIENT WITH INTESTINAL BLEEDING

© Sergey V. Petrov³, Yuri P. Uspensky^{1, 2}, Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Anzhelika V. Shotik^{2, 3},
Ekaterina P. Lykova³, Vladimir S. Kutenko², Kamala N. Nadjafova¹

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

² First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov.
197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

³ Elizabethan Hospital. 195257, Saint-Petersburg, st. Vavilovykh, 14

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — assistant of Department of Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru.

Received: 30.08.2021

Revised: 20.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. Despite the success of medicine and the improvement of diagnostic methods, the recognition of the tuberculosis process, especially with its extrapulmonary manifestations, often presents difficulties. This article presents a clinical case of diagnosis of abdominal tuberculosis in a patient with unspecified intestinal bleeding, demonstrating the difficulties of establishing a diagnosis in surgery in patients without anamnesis of tuberculosis. Only a multidisciplinary approach can ensure success in the treatment of such patients.

KEY WORDS: intestinal tuberculosis; tuberculous mesadenitis; gastrointestinal bleeding.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости туберкулеза подавляющее большинство подтвержденных случаев относится к поражению органов дыхательной системы, а частота встречаемости внелегочных форм на территории России в 2019–2020 году составила от 12 до 17%. Заболевание известно на протяжении многих веков, а методы диагностики и лечения с каждым годом становятся все более совершенными. И все же в клинической практике врачам по-прежнему приходится сталкиваться со сложностями диагностики [2–4].

Своевременное распознавание внелегочного туберкулеза — непростая клиническая задача, требующая тесного взаимодействия врачей различных специальностей. Значительное число случаев внелегочного туберкулеза остается недиагностированным, что обусловлено мультифокальным поражением органов, торпидным течением заболевания, а также частой манифестацией на поздних этапах заболевания [1].

В структуре внелегочных локализаций при генерализованном туберкулезе преобладает поражение лимфатической системы: мезентериальных лимфатических узлов, периферических лимфоузлов, селезенки [10]. Среди других локализаций туберкулеза абдоминальный занимает особое место и является одним из наиболее сложных разделов фтизиатрии. Абдоминальный туберкулез (АТ) — специфическое поражение органов пищеварения, брюшины, лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки и забрюшинного пространства. АТ развивается главным образом при распространении микобактерий туберкулеза из очагов первичной инфекции лимфогенным, гематогенным, контактным путем [5, 8]. В патогенезе большое значение в качестве источника лимфогенной диссеминации имеют мезентериальные лимфатические узлы. Поражаясь в период первичной инфекции, они в последующем сами могут становиться источником диссеминации [12].

Проявления АТ хорошо описаны в работах исследователей XIX и начала XX веков, когда оперативные пособия по данной проблематике не были редкостью. За последние десятилетия туберкулезным поражениям органов брюшной полости в учебниках и руководствах по хирургии уделяется весьма скромное место [7]. Сложности постановки правильного диагноза объясняются отсутствием патогномичных симптомов АТ, сходством клинической картины со многими распространенными хирургическими заболеваниями органов брюшной полости [6]. При диагностических видеолaparоскопиях и лапаротомиях, проведенных у пациентов с неясным болевым абдоминальным синдромом, изменения на брюшине, петлях кишечника, печени и селезенке, характерные для АТ, трактуются как неопластические или неспецифические адгезивные, и до верификации диагноза проходит значительное время [9, 11, 13].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

25.03.2021 г. службой скорой медицинской помощи в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» был доставлен пациент М., 30 лет, с жалобами на общую слабость, головокружение, жидкий черный стул, боль в околопупочной области живота, однократную потерю сознания. Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы беспокоят на протяжении последних трех дней. 25.03.2021 г. был эпизод потери сознания, после чего пациент вызвал скорую медицинскую помощь и был экстренно госпитализирован.

Анамнез жизни. Известно, что в 2020 г. пациенту выполнялась герниопластика по поводу правосторонней паховой грыжи. Другие хронические заболевания пациент отрицает. Инфекционные заболевания, вирусные гепатиты, туберкулез отрицает. Переливания крови отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность: у родителей гипертоническая болезнь. Из вредных привычек: курит около 10 лет по полпачки в день.

Употребление алкоголя, наркотических средств отрицает.

Пациент был осмотрен хирургом приемного отделения. *Объективный статус*: состояние при поступлении расценено как средней тяжести. Пациент в ясном сознании, контактен, ориентирован в пространстве и времени, интеллектуально-мнестических расстройств нет. Кожные покровы бледные, сыпи нет. Склеры обычной окраски, видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны. Состояние питания удовлетворительное. Отеки не определяются. Щитовидная железа не увеличена. *Сердечно-сосудистая система*: границы сердечной тупости в пределах нормы, пульс ритмичный, частый — 97 ударов в минуту, артериальное давление — 110/70 мм рт.ст., тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются, частота сердечных сокращений совпадает с пульсом. *Органы дыхания*: грудная клетка симметричная, правильной формы, перкуторно — ясный легочный звук, в легких дыхание везикулярное, побочные дыхательные шумы не выслушиваются, частота дыхательных движений — 16 в минуту. *Пищеварительная система*: язык влажный, обложен белым налетом, живот при глубокой пальпации мягкий, умеренно болезненный в околопупочной области, не вздут, перистальтика выслушивается. Размеры печени и селезенки не увеличены, перитонеальные и желчные симптомы отрицательные. Область почек не изменена, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. При ректальном осмотре тонус анального сфинктера в норме, на высоте пальца патологические образования не пальпируются, на перчатке темная кровь.

Выставлен предварительный диагноз: «Желудочно-кишечное кровотечение неуточненное».

Пациент обследован в условиях приемного отделения:

Кровь на гепатиты В и С, ВИЧ и RW — результат отрицательный.

Рентгенография органов грудной клетки (лежа): в видимых отделах легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Легочный рисунок не изменен. Корни легких структурны, не расширены. Купола диафрагмы ровные, расположены обычно. Синусы свободны. Тень сердца без особенностей.

Рентгенография органов брюшной полости (лежа на левом боку): свободного газа не визуализировано. Определяются толстокишечные уровни жидкости.

Электрокардиография (ЭКГ): синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 96 уд./мин. Нормальное положение электрической оси сердца.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: печень не увеличена, структура однородная, эхогенность не изменена, сосудистый рисунок не изменен. Внутрипеченочные протоки не расширены, очаговые образования не выявлены. Воротная вена — 9 мм, холедох — 4 мм. Желчный пузырь не увеличен, стенки не изменены, деформирован в шейке, содержимое однородное. Конкременты не лоцируются. Поджелудочная железа определяется фрагментарно. Эхогенность повышена. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена, структура однородная,

Общий анализ крови от 25.03.2021 г.

Анализ	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Лейкоциты	9,4	10 ⁹ /л	(4,00–10,00)
Гемоглобин	90	г/л	(130–160)
Эритроциты	3.82	10 ¹² /л	(4,00–5,50)
MCV	81.1	fL	(80,0–100,0)
MCH	26	Pg	(27–34)
Гематокрит	30,9	%	(40,0–54,0)
Тромбоциты	345	10 ⁹ /л	(150–400)

Биохимический анализ крови от 25.03.2021 г.

Анализ	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Мочевина	7,5	Ммоль/л	(2,50–8,30)
Креатинин	45	Мкмоль/л	(53–97)
Билирубин об.	4.00	Мкмоль/л	(3,00–20,00)
Глюкоза	7,2	Ммоль/л	(4,00–6,10)
Натрий	135	Ммоль/л	(136–146)
Калий	5,0	Ммоль/л	(3,50–5,10)
АСТ	24.0	Ед/л	(8,00–38,00)
АЛТ	13,0	Ед/л	(7,00–40,00)
Амилаза	37	Ед/л	(20–100)

Коагулограмма от 25.03.2021 г.

Анализ	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Протромбиновое время	15,5	Секунды	(12,00–14,50)
Протромбин по Квику	60	%	(70–140)
МНО	1,32	у. е.	(0,85–1,20)

патологические явления не определяются. Жидкость в брюшной полости и малом тазу не лоцируется.

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): пищевод, желудок и двенадцатиперстная кишка свободно проходимы, в просвете желудка пищевые массы светлого цвета. Следов крови нет. Дальнейшее исследование прекращено, так как пациент ведет себя неадекватно, вырвал аппарат. От повторного исследования отказался.

Ввиду наличия анемии и эпизодов жидкого черного стула пациент госпитализирован в отделение анестезиологии и реаниматологии № 1 с подозрением на кровотечение из неустановленного источника, где проводилась инфузионная терапия: 0,9% NaCl — 500 мл + 10% CaCl — 10 мл внутривенно капельно 2 раза в день, 5% глюкоза — 500 мл + 5% KCl — 20 мл внутривенно капельно 1 раз в день, 0,9% NaCl — 250 мл + омепразол — 40 мг внутривенно капельно 1 раз в день; гемостатики: этамзилат — 4 мл внутривенно болюсно 3 раза в день.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде купирования болевого абдоминального синдрома, пациент переведен в первое хирургическое отделение для продолжения диагностических и лечебных мероприятий. 27.03.2021 г. пациент изъявил желание прекратить лечение в условиях стационара. С пациентом проведена разъяснительная беседа, однако он не передумал, подписал информированный отказ. Пациент выписался в стабильном состоянии.

В выписном эпикризе даны следующие рекомендации:

- Наблюдение терапевта, хирурга, гастроэнтеролога амбулаторно.
- Выполнение фиброгастродуоденоскопии и фиброколоноскопии амбулаторно.
- Соблюдение щадящей диеты.
- Капсулы омепразол 40 мг утром и вечером за 30 мин до приема пищи в течение 2 недель, затем по 20 мг утром и вечером за 30 мин до приема пищи в течение 2 недель.
- Алюминия фосфат 10 мл 3 раза в день в течение 3 недель.
- Железа сульфат по 1 таблетке 2 раза в день в течение 2–3 месяцев под контролем клинического анализа крови.

В тот же день дома у пациента вновь возобновились жалобы на общую слабость, головокружение, однократный жидкий черный стул. Пациент вызвал скорую помощь

28.03.2021 г., был повторно госпитализирован в Елизаветинскую больницу. Проведена диагностика: УЗИ органов брюшной полости — без динамики от 25.03.2021 г. Рентгенограмма органов брюшной полости: на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости определяются мелкие тонкокишечные уровни жидкости. Свободный газ в брюшной полости не определяется. При попытке выполнения ФГДС пациент начал вести себя неадекватно, вследствие чего исследование не было выполнено.

Общий анализ крови от 28.03.2021 г.

Анализ	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Лейкоциты	9,2	10 ⁹ /л	(4,00–10,00)
Гемоглобин	62	г/л	(130–160)
Эритроциты	2,37	10 ¹² /л	(4,00–5,50)
MCV	80,8	fL	(80,0–100,0)
MCH	26,1	Pg	(27–34)
Гематокрит	19,1	%	(40,0–54,0)
Тромбоциты	465	10 ⁹ /л	(150–400)

Биохимический анализ крови от 28.03.2021 г.

Анализ	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Мочевина	10,5	Ммоль/л	(2,50–8,30)
Креатинин	64	Мкмоль/л	(53–97)
Билирубин об.	4,00	Мкмоль/л	(3,00–20,00)
Глюкоза	6,77	Ммоль/л	(4,00–6,10)
Общий белок	58	г/л	(65–85)
АСТ	29,0	Ед/л	(8,00–38,00)
АЛТ	15,0	Ед/л	(7,00–40,00)
Амилаза	36	Ед/л	(20–100)

Коагулограмма от 25.03.2021 г.

Анализ	Результат	Ед. изм.	Референсные значения
Протромбиновое время	15,3	Секунды	(12,00–14,50)
Протромбин по Квику	61	%	(70–140)
МНО	1,31	у. е.	(0,85–1,20)

После обследования пациент повторно осмотрен дежурным хирургом, госпитализирован в первое хирургическое отделение. Назначена: инфузионная терапия: 0,9% NaCl — 500 мл + 10% CaCl — 10 мл внутривенно ка-

пельно 2 раза в день, 5% глюкоза — 500 мл + 5% KCl — 20 мл внутривенно капельно 1 раз в день, 0,9% NaCl — 250 мл + омепразол — 40 мг внутривенно капельно 1 раз в день; гемостатики: этамзилат — 4 мл внутривенно болюсно 3 раза в день. Пациент осмотрен ректально: перианальная область не изменена, сфинктер в тонусе. На высоте пальца патологические образования не пальпируются. Кал на перчатке черного цвета.

Ввиду клинической картины рецидива желудочно-кишечного кровотечения было принято решение о проведении ФГДС в экстренном порядке в условиях операционной. По результатам ФГДС данных о кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта не получено. Учитывая усугубление течения анемии и анамнез заболевания, состояние расценено как состоявшееся кишечное кровотечение из неизвестного источника. По тяжести состояния пациент был переведен в отделение анестезиологии и реаниматологии № 1.

29.03.2021 г. у пациента появились жалобы на одышку, боль в грудной клетке, а также усиление общей слабости. Пациент осмотрен кардиологом, выполнена ЭКГ в экстренном порядке (синусовая тахикардия, ЧСС — 145 уд./мин). Данных за острый коронарный синдром не получено.

С целью выявления источника кровотечения была выполнена компьютерная томография органов брюшной полости. *Заключение.* Печень увеличена (краниокаудальный размер правой доли — 164 мм), денситометрические показатели не снижены, контуры ровные, четкие. Структура паренхимы однородная. Внутривенные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь не увеличен, патологических образований не выявлено, стенки не утолщены. Холедох не расширен, диаметр — 4,6 мм. Поджелудочная железа: головка — 18 мм, тело — 24 мм, хвост — 18 мм. Контуры железы четкие, перфузия паренхимы сохранена. Структура однородная. Накопление контрастного препарата равномерное. Вирсунгов проток не расширен. Воротная вена — до 12 мм. Селезенка расположена обычно, имеет нормальную форму и размеры (101/45/70 мм, SI=318). Селезеночная вена диаметром 6 мм. Надпочечники не изменены. Правая почка: размеры — 105/46 мм, кортикомедуллярная дифференцировка сохранена, полостная система не расширена. Рентгеноконтрастные конкременты не определяются. Выделительная функция своевременная. Паранефральная

клетчатка не изменена. Левая почка: размеры — 112/40 мм, кортикомедуллярная дифференцировка сохранена, полостная система не расширена. Рентгеноконтрастные конкременты не определяются. Выделительная функция своевременная. Паранефральная клетчатка не изменена. Множественные рассеянные кальцинаты в клетчатке брюшной полости (последствия туберкулезного мезаденита?). Увеличение мезоколитических и брыжеечных лимфатических узлов до 14 мм, накапливающих контрастный препарат. Определяется неравномерное утолщение стенок тонкой кишки до 8 мм. Стенки тонкой кишки с потерей гаустрации. Костно-деструктивных изменений в зоне сканирования не выявлено.

Заключение: КТ-картина не позволяет исключить болезнь Крона. Внутривисцеральная лимфаденопатия. Умеренная гепатомегалия.

Пациент осмотрен врачом-гастроэнтерологом. При пальпации живота выявлена болезненность в правом и левом флангах по ходу кишечника. Состояние расценено как неverifiedированный колит: «ВЗК? Туберкулез кишечника? Гипохромная нормоцитарная анемия (постгеморрагическая, хронического воспаления) тяжелой степени. Желудочно-кишечное кровотечение из неустановленного источника». Рекомендовано проведение фиброколоноскопии с мультифокальной биопсией, определение копрограммы, бактериологическое исследование кала, консультация фтизиатра.

Вечером 29.03.2021 г., несмотря на проводимую терапию, произошел рецидив кишечного кровотечения. В связи с неэффективностью терапии, рецидивом кровотечения и отсутствием диагностической ясности, принято решение о проведении диагностической лапаротомии. Под эндотрахеальным наркозом выполнена верхнесрединная лапаротомия. В брюшной полости — выраженный спайчатый спаечный процесс (герниопластика правосторонней паховой грыжи от 2020 г.). После разделения спаек выявлено тотальное поражение серозной оболочки петель тонкой и ободочной кишки, висцеральной брюшины по типу просяных высыпаний, 4 участка взяты для гистологического исследования. Тонкая кишка на расстоянии 70 см и дистальнее фрагментарно заполнена кровью, ободочная кишка также на всем протяжении фрагментарно заполнена кровью. Очаговые образования, язвенные дефекты и другие потенциальные источники кровотечения пальпаторно не определяются. При ревизии также выявлены мно-

жественные увеличенные лимфоузлы, один из которых был взят для гистологического исследования. Один из лимфоузлов в брыжейке тонкой кишки диаметром до 3 см, с признаками распада. При вскрытии выделилось до 3 мл мутной серозной жидкости (взята для микроскопического исследования). Иной патологии при дальнейшей ревизии брюшной полости не выявлено. Выявить локальный источник кишечного кровотечения не представляется возможным. После операции пациент осмотрен врачом-хирургом, данных за послеоперационные осложнения не получено. Больному была продолжена гемостатическая терапия, повторно проводилась гемотрансфузия.

По данным исследования операционного материала гистологически и микроскопически был подтвержден туберкулезный процесс.

31.03.2021 г. пациент был переведен в Городскую противотуберкулезную больницу № 2 с диагнозом: «Туберкулезный мезаденит. Туберкулез кишечника и брюшины. Рецидивы кишечного кровотечения от 25.03.21, 27.03.21, 29.03.21. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени». В условиях противотуберкулезного стационара пациенту проводилось дообследование и дальнейшее специализированное лечение, на фоне которого состояние больного было стабилизировано. Эпизоды кишечного кровотечения прекратились. Пациент продолжал терапию согласно рекомендациям фтизиатра, на фоне чего была достигнута положительная динамика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство практикующих хирургов в настоящее время мало знакомы с проявлениями АТ, что связано с эффективной химиотерапией и несомненными успехами в борьбе с туберкулезом, достигнутыми за несколько последних десятилетий. Диагностика хирургических осложнений при АТ очень затруднена, а лучевые методы визуализации, как правило, не дают ответ о природе выявленных изменений. Основным поводом обращения больных АТ за urgentной хирургической помощью является наличие абдоминального болевого синдрома. В то же время такие пациенты могут поступать в хирургические отделения и с неясными желудочно-кишечными кровотечениями, как в описанном нами клиническом случае. Абдоминальный туберкулез, как правило, хорошо реагирует на консервативную терапию, своевременная диагностика и лечение могут

предотвратить ненужное хирургическое вмешательство. В данном случае решающее значение имеет мультидисциплинарный подход, без которого не добиться успеха в лечении этой сложной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арямкина О.Л., Савоненкова Л.Н. Абдоминальный туберкулез. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2008; 1: 41–3.
2. Васильева Е.Б., Ключкова Л.В., Король О.И. и др. Туберкулез у детей и подростков. СПб.: Питер; 2005.
3. Зинченко Ю., Басанцова Н., Старшинова А. и др. Туберкулез сегодня: основные направления исследований по профилактике, диагностике и лечению. Russian Biomedical Research. 2018; 3(4): 24–34.
4. Кульчаева Е.В., Жукова И. И. Внелегочный туберкулез — вопросов больше, чем ответов. Туберкулез и болезни легких. 2017; 2: 59–63.
5. Николаев А.В., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Сравнительная этио-эпидемиологическая характеристика туберкулеза и саркоидоза легких: классические и новые представления. Педиатр. 2020; 11(5): 37–50. DOI: 10.17816/PED11537-50
6. Поддубная Л.В., Зырянова Т.В., Петренко Т.И. и др. Туберкулез органов брюшной полости у больных туберкулезом легких. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 153(5): 38–43.
7. Плоткин Д.В., Решетников М.Н., Гафаров У.О. и др. Абдоминальный туберкулез: возвращение в хирургию. Вестник Авиценны. 2019; 21(1): 101–9. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-101-109.
8. Савоненкова Л.Н., Анисимова С.В., Сидорова Ю.Д. и др. Летальность больных туберкулезом в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции. Ульяновский медицинко-биологический журнал. 2018; 3: 99–106. DOI: 10.23648/UMBJ.2018.31.17220.
9. Скопин М.С., Батыров Ф.А., Корнилова З.Х. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007; 1: 22–6.
10. Советова Н.А., Савин И.Б., Мальченко О.В. и др. Современная лучевая диагностика внелегочного туберкулеза. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006; 11: 6–9.
11. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А., Аничков Н.М. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза. СПб.: Сотис; 2002.
12. Pattanayak S., Behuria S. Abdominal tuberculosis a surgical problem? Ann R Coll Surg Engl. 2015; 97(6): 414–9. DOI: 10.1308/rcsann.2015.0010.
13. Weledji E.P., Pokam B.T. Abdominal tuberculosis: Is there a role for surgery? World J Gastrointest Surg. 2017; 9(8): 174–81. DOI: 10.4240/wjgs.v9.i8.174.

REFERENCES

1. Aryamkina O.L., Savonenkova L.N. Abdominal'nyy tuberkuloz. [Abdominal tuberculosis. Gastroenterology of St. Petersburg]. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2008; 1: 41–3. (in Russian)
2. Vasil'yeva Ye.B., Klochkova L.V., Korol' O.I. i dr. Tuberkulez u detey i podrostkov. [Tuberculosis in children and adolescents]. Sankt-Peterburg: Piter Publ.; 2005. (in Russian)
3. Zinchenko Yu., Basantsova N., Starshinova A. i dr. Tuberkulez segodnya: osnovnyye napravleniya issledovaniy po profilaktike, diagnostike i lecheniyu. [Tuberculosis today: the main directions of research on prevention, diagnosis and treatment]. Russian Biomedical Research. 2018; 3(4): 24–34. (in Russian)
4. Kul'chavenya Ye.V., Zhukova I.I. Vnelegochnyy tuberkulez — voprosov bol'she, chem otvetov. [Extrapulmonary tuberculosis — there are more questions than answers]. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2017; 2: 59–63. (in Russian)
5. Nikolayev A.V., Utekhin V.I., Churilov L.P. Sravnitel'naya etio-epidemiologicheskaya kharakteristika tuberkuleza i sarkoidoza legkikh: klassicheskiye i novyye predstavleniya. [Comparative etiological and epidemiological characteristics of tuberculosis and sarcoidosis of the lungs: classical and new concepts]. Pediatr. 2020; 11(5): 37–50. DOI: 10.17816/PED11537-50 (in Russian)
6. Poddubnaya L.V., Zyryanova T.V., Petrenko T.I. i dr. Tuberkulez organov bryushnoy polosti u bol'nykh tuberkulezom legkikh. [Tuberculosis of the abdominal organs in patients with pulmonary tuberculosis]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 153(5): 38–43. (in Russian)
7. Plotkin D.V., Reshetnikov M.N., Gafarov U.O. i dr. Abdominal'nyy tuberkuloz: vozvrashcheniye v khirurgiyu. [Abdominal tuberculosis: return to surgery]. Vestnik Avitsenny. 2019; 21(1): 101–9. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-101-109. (in Russian)
8. Savonenkova L.N., Anisimova S.V., Sidorova Yu.D. i dr. Letal'nost' bol'nykh tuberkulozom v usloviyakh epidemii VICH-infektsii. [Mortality of patients with tuberculosis in the context of the HIV epidemic]. Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal. 2018; 3: 99–106. DOI: 10.23648/UMBJ.2018.31.17220. (in Russian)
9. Skopin M.S., Batyrov F. A., Kornilova Z. Kh. Rasprostranennost' tuberkuleza organov bryushnoy polosti i osobennosti yego vyyavleniya. [Prevalence of tuberculosis of the abdominal organs and features of its detection]. Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh. 2007; 1: 22–6. (in Russian)
10. Sovetova N.A., Savin I.B., Mal'chenko O.V. i dr. Sovremennaya lucheвая diagnostika vnelegochnogo tuberkuleza. [Modern radiation diagnosis of extrapulmonary tuberculosis]. Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh. 2006; 11: 6–9. (in Russian)
11. Tsinzerling A.V., Tsinzerling V.A., Anichkov N.M. Sovremennyye infektsii: patologicheskaya anatomiya i voprosy patogeneza. [Modern infections: pathological anatomy and questions of pathogenesis]. Sankt-Peterburg: Sotis Publ.; 2002. (in Russian)
12. Pattanayak S., Behuria S. Abdominal tuberculosis a surgical problem? Ann R Coll Surg Engl. 2015; 97(6): 414–9. DOI: 10.1308/rcsann.2015.0010.
13. Weledji E.P., Pokam B.T. Abdominal tuberculosis: Is there a role for surgery? World J Gastrointest Surg. 2017; 9(8): 174–81. DOI: 10.4240/wjgs.v9.i8.174.

ПРИЖИЗНЕННО НЕРАСПОЗНАННЫЙ ВТОРИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У ГЕРИАТРИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Лидия Павловна Хорошинина¹, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

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

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

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

Контактная информация: Лидия Павловна Хорошинина — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: solt54@mail.ru

Поступила: 01.10.2021

Одобрена: 24.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. У гериатрических пациентов имеются особенности диагностики и клинического течения туберкулеза. Так, у людей пожилого и старческого возраста туберкулез протекает в течение длительного времени клинически незаметно, иногда имеется сходство со злокачественными заболеваниями или неспецифическими воспалительными заболеваниями. У ряда гериатрических больных наблюдается милиарный туберкулез и внелегочные туберкулезные поражения (менингит, туберкулез костей, надпочечников и пр.). У пожилых и старых людей туберкулез может развиваться как осложнение кортикостероидной терапии, имея при этом тенденцию к прогрессированию, что ошибочно расценивается как особенность течения основного заболевания. Трудности диагностики туберкулезного процесса у пожилых и старых пациентов обусловлены возрастными клинико-анатомическими и иммунологическими особенностями, такими как увеличение полиморбидности с каждым десятилетием жизни пациента, позднее обращение за медицинской помощью, когда клинические проявления туберкулеза принимаются за симптомы сопутствующего заболевания; поражение туберкулезом различных органов и систем, которые удлиняют диагностический поиск, приводят к поздней диагностике туберкулеза. В данной статье представлен клинический случай, иллюстрирующий вышеописанные трудности в диагностике туберкулезного процесса у гериатрических пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вторичная форма абдоминального туберкулеза; клиническое наблюдение; туберкулезные язвы толстой и тонкой кишки.

UNDIAGNOSED SECONDARY TUBERCULOSIS IN A GERIATRIC PATIENT: A CLINICAL CASE

© Lidiya P. Khoroshinina¹, Yulia A. Fominykh^{1, 2}

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

² First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Lidiya P. Khoroshinina — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman. E-mail: solt54@mail.ru

Received: 01.10.2021

Revised: 24.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. Geriatric patients have peculiarities of diagnosis and clinical course of tuberculosis, for example, in elderly and senile people, tuberculosis proceeds for a long time clinically imperceptibly, sometimes there is a resemblance to malignant diseases or nonspecific inflammatory diseases. A number of geriatric patients have miliary tuberculosis and extrapulmonary tuberculous lesions (meningitis, tuberculosis of the bones, adrenal glands, etc.).

In elderly and old people, tuberculosis can develop as a complication of corticosteroid therapy, with a tendency to progression, which is mistakenly regarded as a feature of the course of the underlying disease. Difficulties in diagnosing the tuberculous process in elderly and old patients are due to age-related clinical, anatomical and immunological features, such as an increase in polymorbidity with each decade of a patient's life, late seeking medical help, when the clinical manifestations of tuberculosis are mistaken for symptoms of a concomitant disease; the defeat of various organs and systems by tuberculosis, which lengthen the diagnostic search, lead to late diagnosis of tuberculosis. This article presents a clinical case illustrating the above-described difficulties in the diagnosis of tuberculous process in geriatric patients.

KEY WORDS: secondary form of abdominal tuberculosis; clinical observation; tuberculous ulcers of the colon and small intestine.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная А., 81 год, была доставлена службой скорой медицинской помощи в приемное отделение стационара 25 февраля, в 13 часов 20 минут, умерла 15 марта, в 22 часа 15 минут. Находилась в стационаре 18 дней. Поводом для настоящей госпитализации послужило ухудшение состояния здоровья, отмечавшееся на протяжении последних двух недель перед госпитализацией, когда возникли боли в животе. **Диагноз направления:** Острый аппендицит? Кишечная колика. Гипертоническая болезнь II стадии.

Динамика клинического состояния больной и объем медицинской помощи, оказанный в стационаре

25 февраля, 14 часов 30 минут, приемный покой. При поступлении больная предъявляет жалобы на боли внизу живота. Совместно с заведующим хирургическим отделением осмотрена врачом приемного покоя. В ходе осмотра установлено, что больная находится в состоянии средней тяжести, сознание спутано. Больная пониженного питания, имеет бледные кожные покровы, отмечается цианоз губ. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения, 80 ударов в минуту, уровень артериального давления — 160 и 70 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены. Грудная клетка правильной формы, при перкуссии — коробочный оттенок легочного звука, при аускультации легких — жесткое дыхание, хрипы отсутствуют. Язык влажный, чистый. Живот правильной формы, мягкий, незначительно болезненный в надлобковой области. Симптом Щеткина–Блюмберга отсутствует. Печень не выступает из-под края реберной дуги. У больной отмечается склонность к запорам, стул был накануне, без патологических примесей. При пальцевом исследовании

per rectum выявляется обширный бугристый инфильтрат. **Диагноз приемного отделения:** Рак прямой кишки IV стадии. Данных за острое хирургическое заболевание не обнаружено.

25 февраля, 14 часов 45 минут, гастроэнтерологическое отделение. Совместно с заведующим отделением осмотрена лечащим врачом: больная предъявляет жалобы на общую слабость, боли в нижних конечностях, периодически возникающие боли в животе, метеоризм, запоры. У больной имеется цереброваскулярная болезнь, паркинсонизм, эпилептические припадки, ишемическая болезнь сердца, кризовое течение артериальной гипертензии, хронический гастрит, желчекаменная болезнь, анемия, отмечавшаяся в предыдущий срок стационарного лечения (июль–август предыдущего года). Как следует из записей в медицинской карте, больная в молодости перенесла желтуху, туберкулез легких, в настоящее время на учете в туберкулезном диспансере не состоит. *Status praesens:* состояние больной средней тяжести, сознание ясное, положение в постели вынужденное. Помимо объективных данных, полученных при осмотре в приемном покое, отмечается деформация коленных суставов, расширение границ сердца влево на 1,5 см, везикулярное дыхание в легких, болезненность живота при пальпации в области правого подреберья.

Выставляется диагноз: Основной: Рак прямой кишки IV стадии? Осложнения основного: Метастатическое поражение печени? Сопутствующий: Цереброваскулярная болезнь, Дисциркуляторная энцефалопатия 2 степени. Болезнь Паркинсона.

В медицинской карте фиксируется категорический отказ больной от всех видов инструментального обследования (эндоскопического или рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта и органов груд-

ной клетки), кроме УЗИ-метода: больная знает о своем онкологическом диагнозе и больше обследоваться не желает. Назначается ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости (в том числе почек), клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое обследование: активность трансаминаз и амилазы, уровень креатинина, глюкозы, билирубина, щелочной фосфатазы, железа в сыворотке крови. Назначается симптоматическая терапия: мезим форте по 1 таблетке 3 раза в день, найз по 1 таблетке 2 раза в день, анальгин 2,0 мл, преднизолон 60 мг, рибоксин 10,0 мл, витамин С — 6,0 мл. С 28 февраля назначается феназепам 2,0 мл внутримышечно, на ночь. С 1 марта назначается кеторол по 2 мл внутримышечно, 2 раза в день.

С вечера 25 по 27 февраля больная находится под наблюдением дежурной службы: состояние и объективный статус прежние.

28 февраля: жалобы на боли в животе не предъявляет. Объективный статус прежний. По результатам клинического анализа крови от 28 февраля определяется хроническая гипохромная анемия смешанного характера.

1 марта: больная предъявляет жалобы на общую слабость, боли в костях. Состояние средней тяжести, сознание ясное. Пульс ритмичный с частотой 80 ударов в минуту. Уровень артериального давления — 130 и 70 мм рт.ст., тоны сердца приглушены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный.

2 марта: совместный осмотр лечащего врача и заведующего отделением: состояние больной ближе к тяжелому. Продолжается симптоматическое лечение. По данным УЗИ от 2 марта выявляются диффузные изменения паренхимы печени, повышение эхогенности, увеличение ее правой доли, камни в желчном пузыре.

3 марта: больная в сознании, отмечаются периоды возбуждения, состояние ближе к тяжелому. Пульс ритмичный с частотой 80 ударов в минуту. Уровень артериального давления — 130 и 70 мм рт.ст., тоны сердца приглушены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Стул без патологических примесей. Отменяются следующие назначения: мезим форте, найз, анальгин, преднизолон, рибоксин, феназепам.

4 марта: осмотр совместно с онкологом стационара: изменений в объективном статусе больной не отмечается. Подтверждается диагноз: рак нижнеампулярного отдела прямой кишки в стадии T4, Nx, Mx без признаков кишечной непроходимости и кровотечения.

5–6 марта: больная оставлена под наблюдение дежурной службы. Вечером 5 марта отмечен подъем температуры тела до 38,4 °С.

7 марта: больная в тяжелом состоянии, находится в сознании, контакт формальный. Объективный статус прежний. Вечером отмечен подъем температуры тела до 39 °С.

8 марта: больная оставлена под наблюдение дежурной службы.

9 марта: состояние тяжелое, больная в сознании, контакт формальный. Пульс ритмичный, 84 удара в минуту. Уровень артериального давления — 120 и 70 мм рт.ст., тоны сердца ритмичные, приглушены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Стул без патологических примесей, внутримышечно назначается амикацин по 0,5 г 2 раза в день. Вечером температура тела 38,0 °С.

10 марта: совместный осмотр с заведующим отделением: утром температура тела у больной 38,0 °С. Представление о больной прежнее, проводится симптоматическая терапия.

11 марта: состояние больной тяжелое, в сознании, контакт формальный. Пульс ритмичный, 80 ударов в минуту. Уровень артериального давления — 140 и 70 мм рт.ст., тоны сердца ритмичные, приглушены. Дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Стул без патологических примесей. С вечера 11 марта температура тела нарастает во все последующие дни госпитализации (от 37 до 38,3 °С).

12 марта: совместный осмотр с заведующим отделением: состояние больной тяжелое. Отмечается жесткое дыхание, на фоне ослабленного дыхания выслушиваются влажные хрипы. ЧДД — 20 в минуту. Пульс ритмичный, 82 удара в минуту. Уровень артериального давления — 160 и 80 мм рт.ст. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2,0 см выступает из-под края реберной дуги. Предполагается развитие пневмонии. Согласно записи в медицинской карте больная от рентгенологического исследования отказалась. Рекомендована поляризующая смесь с сернокислой магнезией 25% 5,0 и дигоксином 0,25% 1,0 внутривенно медленно, внутривенное введение 2,4% эуфиллина.

13–14 марта: больная находится под наблюдением дежурной службы. Состояние тяжелое. Объективный статус прежний.

14 марта: состояние больной тяжелое, в сознании, реагирует на внешние раздражители. Объективный статус прежний.

14 марта, 21 час 05 минут: осмотр дежурного терапевта: состояние больной тяжелое, контакту недоступна, реагирует на внешние раздражители. Кожные покровы горячие. Пульс ритмичный с частотой 94 удара в минуту. Уровень артериального давления — 140 и 70 мм рт.ст. Дыхание поверхностное, ослабленное, с сухими хрипами. Живот мягкий, безболезненный, вводится внутривенно капельно гемодез 200,0, внутримышечно — анальгин 5% 2,0 мл, димедрол 1% 1,0 мл, сульфокамфокаин 2,0 мл.

15 марта, 6 часов 45 минут: осмотр дежурного терапевта: состояние тяжелое, больная спит. Кожные покровы горячие на ощупь, пульс ритмичный, 100 ударов в минуту, уровень артериального давления — 140 и 70 мм рт.ст. Дыхание ослаблено, на пальпацию живота больная не реагирует.

15 марта: осмотр лечащего врача: состояние больной крайне тяжелое: сознание заторможено, на внешние раздражители реагирует. Пульс ритмичный, с частотой 90 ударов в минуту. Уровень артериального давления — 110 и 65 мм рт.ст. Прочие данные без динамики.

15 марта, 20 часов 30 минут: осмотр дежурного врача: состояние больной крайне тяжелое. В легких дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах с влажными хрипами. ЧДД — 20 в минуту, Тоны сердца ритмичные, приглушены. Уровень артериального давления — 130 и 90 мм рт.ст. Пульс ритмичный, 98 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный, прочее — без динамики.

15 марта, 22 часа 15 минут: больная находится в сопорозном состоянии, отмечается одышка, тахикардия, нарастающий цианоз, резкая гипотония. Вызов в палату дежурного терапевта и дежурного кардиолога: на момент осмотра — остановка дыхания и кровообращения. Больная без сознания, самостоятельного дыхания нет, пульс и артериальное давление не определяются. Констатирована клиническая смерть больной. Проведение реанимационных мероприятий осуществлялось в течение 30 минут — ИВЛ, ЗМС, трижды внутривенно струйно вводился 0,1% раствор атропина (по 1,0 мл), 0,1% раствор адреналина (по 1,0 мл).

15 марта, 22 часа 45 минут: реанимационные мероприятия прекращены. Констатирована биологическая смерть больной.

ПОСМЕРТНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

Основной:

1. Рак прямой кишки, T4, Nx, Mx.

2. ИБС: острый инфаркт миокарда от 15.03.2005 г. Атеросклероз аорты коронарных артерий. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Цереброваскулярная болезнь. Церебральный атеросклероз. Болезнь Паркинсона.

Осложнения основного: Интоксикация. Пневмония от 12.03.2005 г. Анемии смешанного генеза тяжелой степени. Кахексия. Острые эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, с неустойчивым местным гемостазом. Отек головного мозга и легких от 15.03.2005 г. СН — 2А, ФК — 4, ДЭ — 3 ст.

Сопутствующий: ХОБЛ: хронический обструктивный бронхит, ремиссия. Эмфизема легких, ДН — 2 ст. Хронический пиелонефрит, ремиссия. ХПН 0–1 ст. ЖКБ, хронический калькулезный холецистит, ремиссия. Жировой гепатоз. Хронический атрофический гастрит, ремиссия.

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

Основной:

1. ИБС: острый трансмуральный инфаркт миокарда давностью менее суток по переднебоковой стенке левого желудочка сердца (гистологическая иллюстрация, рис. 1; для сравнения гистологической картины более позднего инфаркта миокарда, рис. 2). Атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз аорты IV ст., 4 ст., коронарных артерий — II ст., 3 ст., мозговых артерий — II ст., 3 ст. Мелкие кисты глубоких подкорковых ядер правого полушария головного мозга.

2. Фиброзно-очаговый туберкулез верхушечного сегмента правого легкого, мелкие очаги реинфектов в верхних долях обоих легких. Единичные очажки ацинарной казеозной пневмонии и туберкулезный панбронхит по периферии фиброзно-очагового туберкулеза правого легкого. Очаговый кальцификат и туберкулезный лимфаденит бифуркационных лимфатических узлов. Две обширные туберкулезные язвы толстой кишки (в слепой и ободочной кишке), туберкулезная язва терминального отдела подвздошной кишки. Множественные милиарные очаги на висцеральной брюшине и клетчатке брыжейки кишки. Туберкулезный лимфаденит лимфатических узлов брыжейки кишечника.

Осложнения основного: Кахексия, дистрофия паренхимальных органов. Очаговая неспецифическая пневмония нижней доли правого легкого (гистологическая иллюстрация, рис. 3). Очаг ишемического инфаркта селезенки. Отек легкого и головного мозга.

Сопутствующий: Камни желчного пузыря.

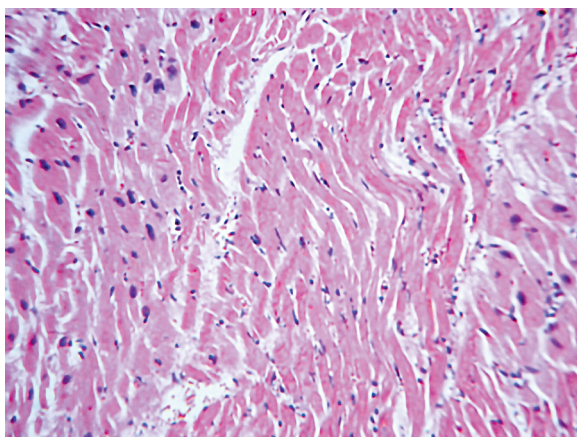


Рис. 1. Фрагмент ткани миокарда: очаги некротизированной мышечной ткани. Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100. Источник: из личного архива Л.П. Хорошиной

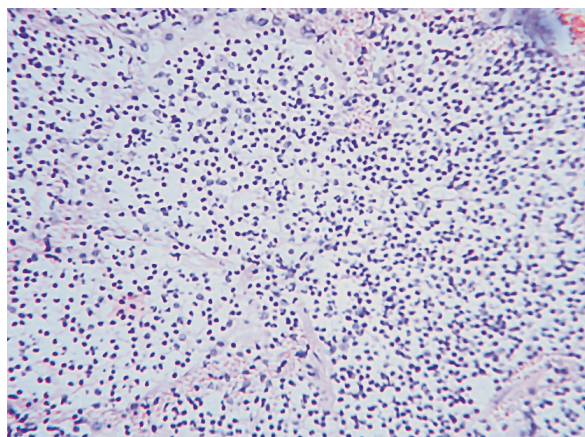


Рис. 3. Фрагмент ткани легкого: просветы альвеол заполнены лейкоцитарным экссудатом. Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100. Источник: из личного архива Л.П. Хорошиной

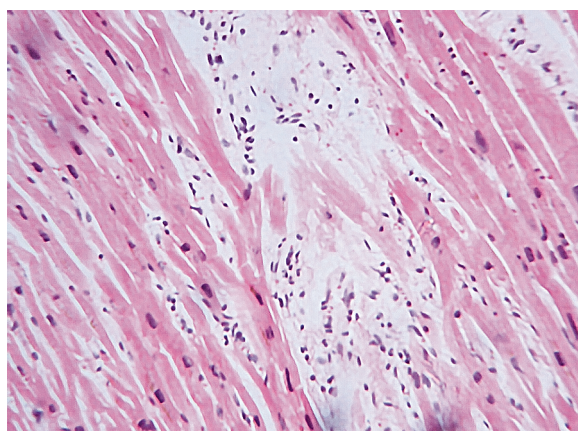


Рис. 2. Фрагмент ткани миокарда: грануляционная ткань (острый инфаркт миокарда давностью 2 недели). Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100. Источник: из личного архива Л.П. Хорошиной

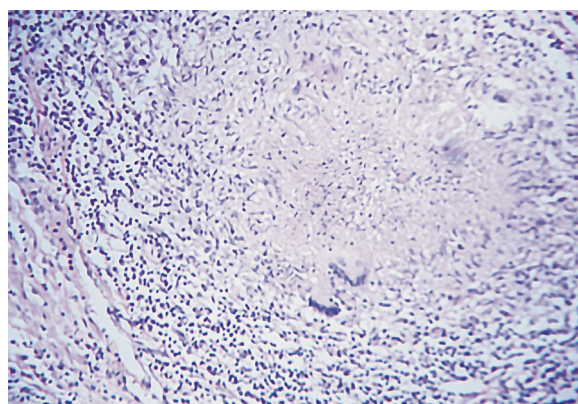


Рис. 4. Фрагменты ткани из стенки кишки (эпителий некротизирован): туберкулезный бугорок с казеозным распадом в центре и двумя гигантскими клетками. Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100. Источник: из личного архива Л.П. Хорошиной

Причина смерти: смерть больной наступила в результате сердечно-сосудистой недостаточности и интоксикации, обусловленной основным заболеванием

Расхождение диагнозов: не диагностированный при жизни вторичный туберкулез с поражением легких, лимфатических узлов средостения и бронхогенной диссеминацией инфекционного процесса со специфическим поражением желудочно-кишечного тракта (гистологическая иллюстрация, рис. 4) в виде множественных туберкулезных язв толстой и тонкой кишки, туберкулезным лимфаденитом брыжеечных лимфатических узлов, милиарных очажков по брюшине и в клетчатке брыжейки.

ОБЪЕМ ОКАЗАННЫХ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

Объем диагностических мероприятий оказался недостаточным. Неполное инструментальное обследование было обусловлено отказом больной от проведения ФГДС и рентгенологического исследования. Общеклинические и бактериологические методы обследования оказались невостребованными или использовались в неполном объеме.

Объем лечебных мероприятий был достаточным по первому основному заболеванию, но нераспознанное при жизни туберкулезное поражение легких, лимфатических узлов средостения, бронхогенная диссеминация с поражением желудочно-кишечного тракта в виде

множественных туберкулезных язв толстой и тонкой кишки, развитие туберкулезного лимфаденита брыжеечных лимфатических узлов, наличие милиарных очагов по брюшине, в клетчатке брыжейки у больной с тяжелой соматической патологией привело к смерти.

Ошибки в тактике ведения больной

В истории болезни имеется единственный клинический анализ крови, в котором отмечается анемия смешанного характера, но не уточняются важные детали. В данном случае хроническая анемия была обусловлена не только дефицитным эритропоэзом у больной с предполагаемым онкологическим состоянием или имевшим место хроническим процессом, когда нарушается реутилизация железа и в периферической крови возникает гипохромия эритроцитов, отмечается низкий уровень сывороточного железа (4,6 мкмоль/л); данные клинического анализа крови указывали на четкие признаки длительно существовавшей кровопотери тяжелой степени выраженности: резко сниженное количество эритроцитов (до 2,2 млн); значительно сниженный уровень гемоглобина (до 62 г/л); крайне низкое значение гематокрита (19%); наличие анизоцитоза и пойкилоцитоза, но в истории болезни имеется запись об отсутствии признаков кровопотери.

Не прослеживается настороженности врача и заведующего отделением в отношении возможного развития вторичного туберкулеза у больной гериатрического возраста: не учитывались результаты предыдущего рентгенологического обследования от июля–августа предыдущего года (корни структурно изменены, имеются кальцификаты в лимфоузлах).

Трудности диагностики

Как известно, туберкулез — это хронический инфекционный процесс, вызванный микобактерией туберкулеза, для которого характерно образование в органах и тканях специфической для туберкулеза гранулематозной ткани — бугорков. Туберкулезный бугорок характеризуется специфическим клеточным составом — лимфоциты, эпителиоидные и многоядерные гигантские клетки. Для туберкулезного бугорка характерно расположение этих клеток. Строение типичного продуктивного туберкулезного бугорка представлено на рисунке 5: в центре бугорка располагается очаг казеозного некроза, по периферии — вал из эпителиоидных клеток и лимфоцитов с примесью макрофагов и плазматических клеток. Между эпителиоидными клетками и лимфоцитами располагаются гигантские, многоядерные клетки Пирогова–Лангханса, которые типичны для туберкулезной гранулемы. Туберкулезные бугорки не имеют сосудов.

При первичном заражении туберкулезом людей пожилого и старческого возраста развитие туберкулезной инфекции протекает без клинических проявлений у 2/3 больных. Туберкулез кишечника часто бывает случайной находкой во время оперативного вмешательства или вскрытия, как это случилось в описываемом нами случае (гистологические иллюстрации, рис. 4, 6).

В данном случае тяжесть соматической патологии больной, категорический отказ ее и родственников от инструментального обследования усугубили ситуацию, не позволив провести диагностический поиск в полном объеме, своевременно заподозрить туберкулезное

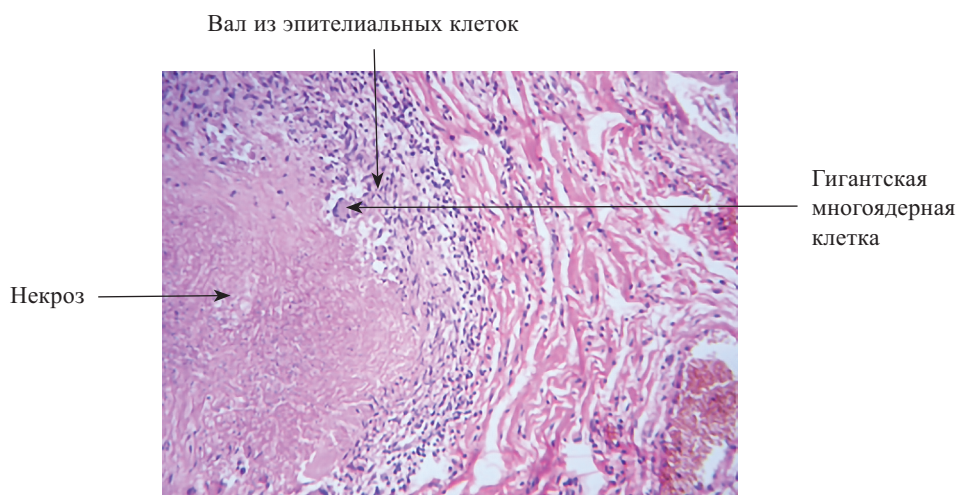


Рис. 5. Туберкулезный бугорок (1/2 его часть). Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100. Источник: из личного архива Л.П. Хорошиной

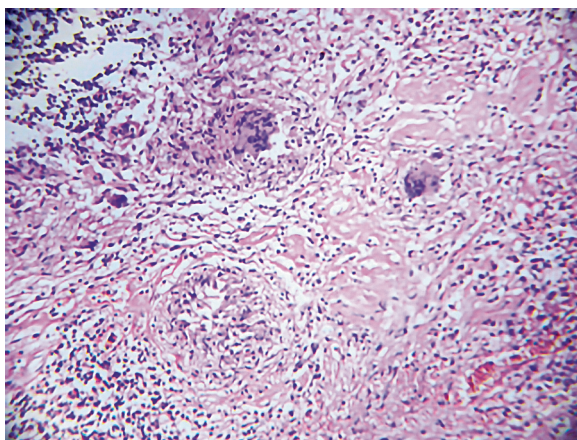


Рис. 6. Фрагменты ткани селезенки: среди остатков лимфоидной ткани отмечаются множественные туберкулезные бугорки с гигантскими многоядерными клетками. Источник: из личного архива Л.П. Хорошиной

поражение желудочно-кишечного тракта. Имевшиеся клинические признаки: хроническая анемия смешанного генеза, возникшая вследствие дефицитного эритропоэза и хронической кровопотери; лихорадка; дефицит массы тела; повышенная СОЭ — могли быть следствием как туберкулеза, так и онкологического поражения кишечника, и отличить эти состояния по объему проведенных исследований не представлялось возможным.

Как известно, различают первичный туберкулез, наиболее типичной формой которого является первичный туберкулезный комплекс, т.е. наличие специфического воспаления (первичного аффекта) и регионарного лимфаденита, и вторичный туберкулез, который возникает у людей, уже перенесших в прошлом первичное заражение, закончившееся биологическим излечением. Инфекция активизируется из-за нарушенного питания, травм, тяжелых соматических заболеваний, либо повторного заражения (суперинфекции). В таком случае вокруг старых очагов возникает перифокальное воспаление, нарушается целостность капсулы туберкулезных очагов, расплавляются участки казеозного некроза, и инфекция распространяется лимфогенным, бронхогенным или гематогенным путем. К основным клиническим симптомам легочного туберкулеза относятся: длительно существующая невысокая лихорадка (до 38 °C), кашель (сухой или с легко отделяемой мокротой), кровохарканье, одышка. Клиническая картина первичных и вторичных форм мало отличается.

Туберкулезная инфекция при первичном туберкулезе кишечника может проникнуть в кишечник тремя путями: через молоко туберкулезных коров, которое употреблялось без предварительного кипячения; через пищевые продукты, жидкости, продукты, посуду, инфицированные микобактериями туберкулеза (МБТ); возможна гематогенная диссеминация МБТ из первичного поражения в легких. В соответствии с локализацией процесса выделяют туберкулез кишечника и туберкулез брюшины, брыжеечных лимфатических узлов. Такое разделение условно, поскольку при туберкулезе брюшной полости одновременно поражаются все группы лимфатических узлов. При этом симптомы болезни могут быть специфическими, связанными с преимущественной локализацией процесса. Различают три формы туберкулеза кишечника: первичный, вторичный, гиперпластический илеоцекальный туберкулез.

Первичное туберкулезное поражение, находясь в лимфатическом узле кишечника или в брыжейке, по мере развития заболевания приводит к увеличению лимфоузлов, которые становятся мягкими, их содержимое может проникнуть в брюшную полость, возникает асцит. В других случаях узлы не разрушаются, но сливаются между собой, вызывая слипание петель кишечника. Этот процесс может причинять боль пациенту и вызывать полную или частичную непроходимость кишечника, формирование массивных образований, которые можно пальпировать через брюшную стенку.

Вторичные формы абдоминального туберкулеза возникают у больных с туберкулезом легких при заглатывании слюны и мокроты, при этом содержащиеся микобактерии туберкулеза инфицируют стенку кишечника, преимущественно подвздошную кишку, и вызывают изъязвления и свищи. Инфекция может распространяться в брюшную полость и стать причиной асцита.

Гиперпластический илеоцекальный туберкулез — это редкая форма болезни, процесс происходит в области илеоцекального клапана. Туберкулез брюшины возникает в случае гематогенной диссеминации, реже как осложнение локальных форм лимфаденита, туберкулеза других органов брюшной полости и таза. Больной жалуется на боль в животе, при пальпации прощупывается образование в правом нижнем отделе живота. Другие симптомы могут отсутствовать. Дифференциальный диагноз проводится с новообразованием.

В начальном периоде образуются бугорковые высыпания на брюшине. Клинические симптомы в начальном периоде не выражены, отсутствует интоксикация. В дальнейшем при появлении экссудата появляются признаки интоксикации, диспепсия, потеря массы тела. При адгезивной форме обычно присутствуют явления интоксикации, диспепсии, возможно развитие частичной или полной кишечной непроходимости. Узловато-опухолевая форма протекает с выраженной интоксикацией, формированием конгломератов в брюшной полости из спаянных петель кишок, сальника, осумкованного экссудата с симптомами частичной или полной кишечной непроходимости. Туберкулез брыжеечных лимфатических узлов в инфильтративной фазе характеризуется воспалительной инфильтрацией в мезентериальных лимфатических узлах без выраженных перифокальных явлений и симптомов интоксикации. В казеозно-некротической фазе отмечается увеличение лимфатических узлов, перифокальная реакция, вовлечение в процесс брюшины.

Известны общие клинические симптомы туберкулеза кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов, такие как интоксикация, потеря аппетита, массы тела, лихорадка, ночные поты, диарея, боль в животе (часто неопределенная), наличие образований в брюшной полости (при пальпации часто имеющие мягкую консистенцию), наличие асцита в брюшной полости (иногда жидкости настолько много, что нет возможности прощупать в брюшной полости образования), приступы кишечной непроходимости, в сочетании с острой болью и растяжением живота, кашель и мокрота, если абдоминальный туберкулез вызван заглатыванием инфицированной мокроты или слюны при вторичной форме туберкулеза легких. К клиническим особенностям, позволяющим подозревать наличие абдоминального туберкулеза, относят уменьшение массы тела, необъясненные подъемы температуры, боль в животе, еще более подозрительными являются наличие в брюшной полости образования или жидкости. Верификации диагноза способствует инструментальное и лабораторное обследование: рентгенологическое исследование кишечника; биопсия во время операции или лапароскопии из лимфатических узлов или брюшины; посев аспирационного материала, полученного из брюшной полости [2, 6, 7].

Стандартный диагностический поиск туберкулезной инфекции включает: данные анамнеза; характер жалоб; результаты врачебного осмотра; рентгенографию грудной клетки в прямой и боковой проекциях; трехкратное бактериоскопическое исследование биологических жидкостей (мокроты, собранной за сутки, отделяемого из свищей, мочи, плевральной и спинномозговой жидкости, промывных вод из бронхов или желудка и др.) на микобактерии туберкулеза с одновременным их посевом на питательные среды; результаты аллергической пробы с туберкулином, при том что внутрикожная проба Манту (результат оценивается через 72 ч) или скарификационная («процарапанная») проба Пирке (учет через 48–72 ч). Это самый дешевый метод, но он не очень точен и надежен в гериатрии: у пожилых и старых людей, инфицированных туберкулезом, часто отмечается парадоксальное отсутствие кожной туберкулиновой реактивности. В ряде случаев требуется проведение дополнительного обследования с морфологическим подтверждением диагноза на основе изучения биопсийного материала. Дополнительные обследования включают определение титра антител к туберкулезу. В зависимости от тест-системы результат можно получить через час или несколько дней. По этому анализу крови можно проверить наличие иммунитета к туберкулезу или эффективность вакцинации (методом ИФА). Достоверность и точность метода составляет 75–95%. Метод ПЦР, который начали использовать в последние годы, позволяет обнаруживать ДНК микобактерий туберкулеза в исследуемом биологическом материале, если есть бацилловыделение. В настоящее время используется квантифероновый тест и T-SPOT.TB, причем чувствительность квантиферонового теста снижается у людей в возрасте после 30 лет [1, 3, 4, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберкулез пищеварительного тракта относится к редко встречающимся заболеваниям, хотя в последнее время эпизоды заболевания участились, в том числе и среди пациентов гериатрического возраста. У людей старших возрастных групп туберкулез пищеварительного тракта часто принимается за неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, рак толстой кишки, саркоидоз, гранулематоз амёбного происхождения в области илеоцекального угла.

Описанный клинический случай подчеркивает необходимость настороженности в отношении возможного развития туберкулезного процесса у гериатрических пациентов. При тщательном обследовании больных пожилого и старческого возраста диагноз туберкулеза может быть установлен на основании косвенных клинических, рентгенологических и иммунологических признаков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зинченко Ю., Басанцова Н., Старшинова А. и др. Туберкулез сегодня: основные направления исследований по профилактике, диагностике и лечению. Russian Biomedical Research. 2018; 3(4): 24–34.
2. Николаев А.В., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Сравнительная этио-эпидемиологическая характеристика туберкулеза и саркоидоза легких: классические и новые представления. Педиатр. 2020; 11(5): 37–50. DOI: 10.17816/PED11537-50
3. Briault A. et al. Abdominal tuberculosis in a low prevalence country. Med Mal Infect. 2016; 46(3): 140–5. DOI: 10.1016/j.medmal.2016.02.003.
4. Burke K.A. et al. Diagnosing abdominal tuberculosis in the acute abdomen. Int J Surg. 2014; 12(5): 494–9. DOI: 10.1016/j.ijssu.2014.02.006.
5. Calin R. et al. Abdominal Tuberculosis: Experience from Two Tertiary-Care Hospitals in the Paris Region. Am J Trop Med Hyg. 2021; 104(1): 223–8. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0023.
6. Jolobe O.M. The differential diagnosis of intra-abdominal tuberculosis. Br J Hosp Med (Lond). 2018; 79(7): 416. DOI: 10.12968/hmed.2018.79.7.416.

7. Lee W.K. et al. CT appearances of abdominal tuberculosis. Clin Radiol. 2012; 67(6): 596–604. DOI: 10.1016/j.crad.2011.11.003.

REFERENCES

1. Zinchenko Yu., Basancova N., Starshinova A. i dr. Tuberkulez segodnya: osnovnye napravleniya issledovaniy po profilaktike, diagnostike i lecheniyu [Tuberculosis today: the main directions of research on prevention, diagnosis and treatment]. Russian Biomedical Research. 2018; 3(4): 24–34 (in Russian).
2. Nikolaev A.V., Utekhin V.I., Churilov L.P. Sravnitel'naya etio-epidemiologicheskaya harakteristika tuberkuleza i sarkoidoza legkih: klassicheskie i novye predstavleniya [Comparative etio-epidemiological characteristics of tuberculosis and lung sarcoidosis: classical and new ideas]. Pediatr. 2020; 11(5): 37–50. DOI: 10.17816/PED11537-50 (in Russian).
3. Briault A. et al. Abdominal tuberculosis in a low prevalence country. Med Mal Infect. 2016; 46(3): 140–5. DOI: 10.1016/j.medmal.2016.02.003.
4. Burke K.A. et al. Diagnosing abdominal tuberculosis in the acute abdomen. Int J Surg. 2014; 12(5): 494–9. DOI: 10.1016/j.ijssu.2014.02.006.
5. Calin R. et al. Abdominal Tuberculosis: Experience from Two Tertiary-Care Hospitals in the Paris Region. Am J Trop Med Hyg. 2021; 104(1): 223–8. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0023.
6. Jolobe O.M. The differential diagnosis of intra-abdominal tuberculosis. Br J Hosp Med (Lond). 2018; 79(7): 416. DOI: 10.12968/hmed.2018.79.7.416.
7. Lee W.K. et al. CT appearances of abdominal tuberculosis. Clin Radiol. 2012; 67(6): 596–604. DOI: 10.1016/j.crad.2011.11.003.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С БОЛЕВЫМ АБДОМИНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

© Сергей Викторович Петров³, Юрий Павлович Успенский^{1, 2},
Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Анжелика Витольдовна Шотик^{2, 3},
Екатерина Павловна Лыкова³, Ольга Александровна Кизимова¹,
Кямаля Низамитдиновна Наджафова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Елизаветинская больница. 195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14

Контактная информация: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Поступила: 28.09.2021

Одобрена: 20.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. Абдоминальный болевой синдром — актуальная проблема для практикующего врача, в особенности для врача-хирурга. Именно на плечи хирурга ложится ответственность за принятие решения о необходимости вмешательства при абдоминальной боли, и зачастую такое решение дается непросто. В данной статье представлено клиническое наблюдение за пациентом, поступившим на хирургическое отделение с болевым абдоминальным синдромом. Случай демонстрирует сложности дифференциальной диагностики патологии, сопровождающейся абдоминальной болью, в том числе при сочетании у больного разных заболеваний, каждое из которых способно вносить вклад в формирование болевого абдоминального синдрома. В статье отражены трудности ведения такого больного и подбора терапии для купирования боли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: абдоминальный болевой синдром; клиническое наблюдение; хроническая боль в животе.

CLINICAL OBSERVATION OF A PATIENT WITH PAIN ABDOMINAL SYNDROME

© Sergey V. Petrov³, Yuri P. Uspensky^{1, 2}, Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Anzhelika V. Shotik^{2, 3},
Ekaterina P. Lykova³, Olga A. Kizimova¹, Kyamalya N. Nadzhafova¹

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

² First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

³ Elizabethan Hospital. 195257, Saint-Petersburg, st. Vavilovych, 14

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Assistant of Department of Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru.

Received: 28.09.2021

Revised: 20.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. Abdominal pain syndrome is an urgent problem for a practicing doctor, especially for a surgeon. It is on the shoulders of the surgeon that the responsibility for making a decision about the need for intervention in abdominal pain falls, and often such a decision is not easy. This article presents a clinical observation of a patient who was admitted to the surgical department with abdominal pain syndrome. The case demonstrates the difficulties of differential diagnosis of diseases accompanied by abdominal pain, including when the patient has a combination of different diseases, each of which can contribute to the formation of abdominal pain syndrome; reflects the difficulties of managing such a patient and selecting therapy for pain relief.

KEY WORDS: abdominal pain syndrome; clinical observation; chronic abdominal pain.

Боль в животе представляет собой одну из самых важных диагностических проблем в практике врача-хирурга, и ее правильная интерпретация позволяет избежать ненужных хирургических вмешательств [1, 4, 5].

Причины развития боли в животе крайне разнообразны. Этиологическая классификация абдоминальных болей представлена в таблице 1 [7]. Абдоминальные боли подразделяются на острые, которые развиваются, как правило, быстро, реже — постепенно и имеют небольшую продолжительность (минуты, редко — несколько часов), и хронические, которые сохраняются или рецидивируют на протяжении недель и месяцев. В целом по механизму формирования выделяют 4 основных вида абдоминальной боли: висцеральная, париетальная, иррадиирующая и психогенная [2, 3].

Наиболее частым механизмом абдоминальной боли является висцеральная боль, которая вызывается повышением давления, растяжением, натяжением, расстройством кровообращения во внутренних органах и может быть результатом как органических, так и функциональных заболеваний. Боль обычно носит характер тупой, спастической, жгучей, не имеет четкой локализации [8, 10].

Для определения прогноза и тактики ведения пациентов принципиально важно установить характер патологии (органическая или функциональная), являющейся причиной

болевого синдрома. Понимание механизмов, лежащих в основе формирования боли, отчасти может помочь в установлении причины ее возникновения и выборе пути купирования [9].

Учитывая сложную иннервацию органов брюшной полости, различный характер иррадиации боли в животе, не всегда удается сразу с точностью установить диагноз пациентам [6]. Вашему вниманию представлен клинический случай наблюдения пациента с абдоминальным болевым синдромом многокомпонентного генеза, который находился под наблюдением хирурга и гастроэнтеролога.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В приемное отделение Елизаветинской больницы г. Санкт-Петербурга 03.03.2021 г. поступил мужчина Б., 90 лет, с жалобами на приступообразную боль жгучего характера в эпигастриальной области, возникающую через 1–2 часа после приема пищи, нощак и ночью, а также на изжогу, ощущение горечи во рту, эпизоды кашицеобразного стула, общую слабость, головокружение. Пациент также отмечает эпизоды подъемов артериального давления (АД) до 150/90 мм рт.ст., одышку при ускоренной ходьбе, периодические отеки голеней и стоп.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент длительное время страдает язвенной

Таблица 1

Этиологическая классификация абдоминальных болей

<i>Интраабдоминальные причины</i>	
Воспаление определенных органов	Аппендицит, холецистит, пептические язвы, дивертикулит, гастрит, энтерит, панкреатит, колит язвенный или инфекционный, пиелонефрит, гепатит, эндометрит, лимфаденит и др.
Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта	Синдром раздраженного кишечника, функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди, функциональная диспепсия, функциональная абдоминальная боль и др.
Генерализованный перитонит	Первичный (бактериальный и небактериальный), перфорация полого органа, внематочная беременность, периодическая болезнь
Обструкция полого органа	Интестинальная, билиарная, мочевыводящих путей, маточная
Ишемические нарушения	Мезентериальная ишемия, инфаркты кишечника, селезенки, печени, перекуты органов (желчного пузыря, яичек и др.)
Другие	Ретроперитонеальные опухоли, истерия, синдром Мюхгаузена, отмена наркотиков
<i>Экстраабдоминальные причины</i>	
Заболевания органов грудной полости	Пневмония, ишемия миокарда, заболевания пищевода
Неврогенные	<i>Herpes zoster</i> , заболевания позвоночника, сифилис
Метаболические нарушения	Сахарный диабет, порфирия и др.

болезнью двенадцатиперстной кишки. Настоящее ухудшение отмечает в течение трех последних месяцев, когда появились вышеописанные жалобы. Неоднократно обращался за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства, получал терапию лекарственными препаратами: ребагит, энтерол, рифаксимин, дюспаталин (дозы не помнит) без значимого положительного эффекта. Медицинских справок не предоставил. Пациент также заметил однократное появление черного стула. В связи с ухудшением состояния на фоне описанных жалоб вызвал скорую медицинскую помощь и был госпитализирован в Елизаветинскую больницу с направительным диагнозом: «Острый живот. Хронический холецистит, обострение».

Из анамнеза жизни известно, что пациент перенес герниопластику по поводу бедренной грыжи справа и слева, операцию по поводу водянки правого яичка. На протяжении нескольких лет отмечает эпизоды подъемов артериального давления до 150/90 мм рт.ст. Рабочее АД — 130/80 мм рт.ст., никакой регулярной терапии не получает. На протяжении последних двух лет стала появляться одышка при ускоренной ходьбе, периодически стали отекать голени и стопы. Другие хронические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез без особенностей. Эпидемиологический анамнез спокойный: инфекционные заболевания, гепатиты, ВИЧ, туберкулез, переливания крови отрицает. Наследственность не отягощена. Вредные привычки отрицает. Бытовые условия удовлетворительные, питание регулярное.

В приемном покое осмотрен хирургом, терапевтом, кардиологом. *Объективно* состояние пациента расценено как средней степени тяжести. Сознание ясное, в контакт вступает легко, эмоциональная лабильность не выра-

жена, в пространстве и времени ориентирован. Телосложение правильное, нормостеническое. Вес — 60,0 кг, рост — 165 см, индекс массы тела — 22,0. Кожные покровы чистые, склеры обычной окраски. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Костно-мышечных деформаций не выявлено. Зев чистый, миндалины не увеличены. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны, эластичны. Отеки не определялись. Щитовидная железа не увеличена. Сердечно-сосудистая система: перкуторно границы сердца расширены влево до левой средне-ключичной линии, тоны сердца приглушены, шумы не выслушиваются, частота сердечных сокращений — 72 удара в минуту. Пульс — 72 удара в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД — 110/70 мм рт.ст. Органы дыхания: грудная клетка правильной формы, в акте дыхания вспомогательные мышцы не участвовали. Перкуторно — ясный легочный звук, границы легких в пределах нормы, число дыхательных движений — 18 в минуту. Аускультативно дыхание жесткое, побочные дыхательные шумы не выслушиваются. Пищеварительная система: язык влажный, чистый. Живот мягкий, умеренно болезненный во всех отделах, не напряжен. Определялось притупление в отлогих частях живота. Симптомы раздражения брюшины и желчные симптомы — отрицательные. Перистальтика выслушивается, газы отходят. Печень и селезенка не увеличены. Органы мочевого выделения: симптом поколачивания по пояснице отрицательный с обеих сторон. Дизурии нет.

Установлен *предварительный диагноз*:
Основной: Острый холецистит? Хронический панкреатит, обострение?
Сопутствующий: Ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III стадии. Артери-

Таблица 2

Данные клинического анализа крови

Анализ	Результат	Результат	Результат	Ед. изм.	Рефер. значения
Дата	03.03.21	24.03.21	29.03.21		
Лейкоциты	7,7	11,4	11,9	10 ⁹ /л	(4,00–10,00)
Гемоглобин	123	128,0	112,0	г/л	(130–160)
Эритроциты	3,47	3,89	3,51	10 ¹² /л	(4,00–5,50)
MCV	101,1	92,2	92,7	fL	(80,0–100,0)
MCH	35,4	32,8	31,9	pg	(27–34)
Гематокрит	35,1	35,9	32,5	%	(40,0–54,0)
Тромбоциты	239	289	257	10 ⁹ /л	(150–400)

альная гипертензия 1 степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений — 4. Хроническая сердечная недостаточность IIa стадии, II функциональный класс по NYHA.

В клиническом, биохимическом анализе крови при поступлении клинически значимых изменений не выявлено (данные лабораторных исследований крови в динамике приведены в таблицах 2 и 3 соответственно). Коагулограмма и общий анализ мочи — без особенностей. Кровь на гепатиты В,С, ВИЧ, RW — результат отрицательный.

Электрокардиограмма от 03.03.2021 г. Ритм синусовый, ЧСС — 65 ударов в минуту. Полная блокада правой ножки пучка Гиса.

Флюорография от 03.03.2021 г. В легких без свежих очаговых и инфильтративных изменений.

Рентгенография органов брюшной полости от 03.03.2021 г. — Rg-признаков пневмоперитонеума и острой кишечной непроходимости не выявлено.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) от 03.03.2021 г. Печень увеличена: косой вертикальный размер (КВР) — 16,0 см, контуры ровные, структура однородная на доступных участках. Эхогенность повышена. Внутривенные желчные протоки не расширены. Портальная вена расширена — 1,5 см. Холедох — 0,6 см. Желчный пузырь: 11,5×5,4 см, структура однородная на доступных осмотрах.

Селезеночная вена не расширена. В брюшной полости и забрюшинно визуализируются множественные лимфатические узлы диаметром до 2,7 см.

Заключение: Уплотнение паренхимы печени. Расширение портальной вены. Увеличение желчного пузыря. Увеличение лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства. Следы свободной жидкости в брюшной полости.

В связи с выраженным абдоминальным болевым синдромом пациент был госпитализирован в хирургическое отделение для консервативного лечения и динамического наблюдения.

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) от 04.03.2021 г. Варикозное расширение вен пищевода (I ст. по К.-Ж. Raquet). Атрофия слизистой оболочки желудка. Антральная эрозивная гастропатия. Ульцерогенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Язвы (2) двенадцатиперстной кишки (с анамнестическими признаками состоявшегося кровотечения по J.H. Forrest IIc). Данных за продолжающееся кровотечение на момент осмотра нет.

На отделении хирургии получал спазмолитические препараты (дротаверин внутримышечно), ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг утром). На фоне лечения отмечалось незначительное уменьшение болевого абдоминального синдрома. Показаний для оперативного лечения не выявлено,

Таблица 3

Данные биохимического анализа крови

Анализ	Результат	Результат	Результат	Результат	Ед. изм.	Рефер. значения
Дата	03.03.21	12.03.21	24.03.21	29.03.21		
СРБ	—	21,0	25,9	108,4	мг/л	(0,0–5,0)
Общий белок	—	67,0	64,0	60,0	г/л	(65,0–85,0)
Альбумин	—	—	26,00	—	г/л	(35,0–50,0)
Мочевина	4,60	4,60	5,60	11,60	ммоль/л	(2,50–8,30)
Креатинин	68	68	65	111	мкмоль/л	(53–97)
Билирубин об.	8,00	8,00	11,00	10,00	мкмоль/л	(3,00–20,00)
Глюкоза	5,44	5,44	5,90	5,50	ммоль/л	(4,00–6,10)
Натрий	139	139	136	146	ммоль/л	(136–146)
Калий	4,20	4,20	3,70	3,60	ммоль/л	(3,50–5,10)
АСТ	27,0	27,0	42,0	34,0	ед/л	(8,00–38,00)
АЛТ	13,0	13,0	15,0	12,0	ед/л	(7,00–40,00)
Амилаза	15	15	15	12	ед/л	(20–100)
Железо	—	—	7,80	—	мкмоль/л	(9,50–30,0)
ЛДГ	—	—	1173		ед/л	(195–450)

вследствие чего пациент был переведен в гастроэнтерологическое отделение 09.03.2021 г. для дальнейшего лечения и обследования.

На отделении гастроэнтерологии пациента беспокоил мучительный болевой абдоминальный синдром различной степени выраженности, изжога, периодически чувство горечи во рту, вздутие живота, кашицеобразный стул до 5–7 раз в день. При детальном расспросе пациент сообщил, что стул у него желеобразный зеленый со слизью. Живот при поверхностной пальпации умеренно болезненный в эпигастральной области. При глубокой пальпации в правой подвздошной области пальпировалось округлое безболезненное образование диаметром 2–3 см; сигмовидная, слепая кишка пальпировалась в виде безболезненного эластичного тяжа, поперечная ободочная кишка не пальпируется. Печень и селезенка не увеличены. В остальном — объективные данные прежние.

В копрограмме от 11.03.2021 г. (табл. 4) реакция на скрытую кровь — положительная, выявлены нарушения функции пищеварения со стороны желудка, поджелудочной железы, тонкой кишки, имеются признаки воспаления. Выполнен посев кала на патогенную флору, условно-патогенную флору — выявлен обильный рост *Klebsiella pneumoniae*.

Для купирования болевого абдоминального синдрома на отделении пациент получал симптоматическую терапию: спазмолитики (платифиллин п/к), ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг 2 раза в день перорально), гастропротекторы (висмута трикалия дицитрат 120 мг по 1 таблетке 4 раза в день), антациды (алгелдрат + магния гидроксид по 10 мл 3 раза в день + на ночь). На фоне проводимой терапии положительного эффекта пациент Б. не отмечал. Была произведена коррекция лечения: добавлены ферментативные препараты (таблетки панкреатина 25 000 ЕД

Таблица 4

Копрограмма от 11.03.2021 года

Анализ	Результат	Рефер. значения
Реакция кала на скрытую кровь	Слабоположит. (+)	(Отрицательно)
Формы	Неоформленный кал	(Оформлен)
Консистенция	Кашицеобразный	
Цвет	Зеленый	
Наличие слизи	Отсутствует	(Отсутствует)
Кровь	Отсутствует	(Отсутствует)
Мышечные волокна с исчерченностью	0	(0)
Мышечные волокна без исчерченности	1	(0–2)
Растительная клетчатки переваримая	2	(0–1)
Растительная клетчатки непереваримая	1	(0–2)
Крахмальные зерна внутриклеточные	1	(нет/незн. кол-во)
Крахмальные зерна внеклеточные	2	(нет/незн. кол-во)
Йодофильная флора	Отсутствует	(Отсутствует)
Лейкоциты	Един. в препарате	(Не обнаружено)
Эритроциты	Не обнаружено	(Не обнаружено)
Нейтральный жир	Не обнаружено	(Не обнаружено)
Жирные кислоты	Не обнаружено	(Не обнаружено)
Кристаллы	Не обнаружено	(Не обнаружено)
Мыла	Не обнаружено	(Не обнаружено)
Слизь	2	(Не обнаружено)
Эпителий	Не обнаружено	(Не обнаружено)
Дрожжи	Отсутствуют	(Отсутствуют)
Патогенные простейшие	Не обнаружены	(Не обнаружены)
Яйца гельминтов	Не обнаружены	(Не обнаружены)

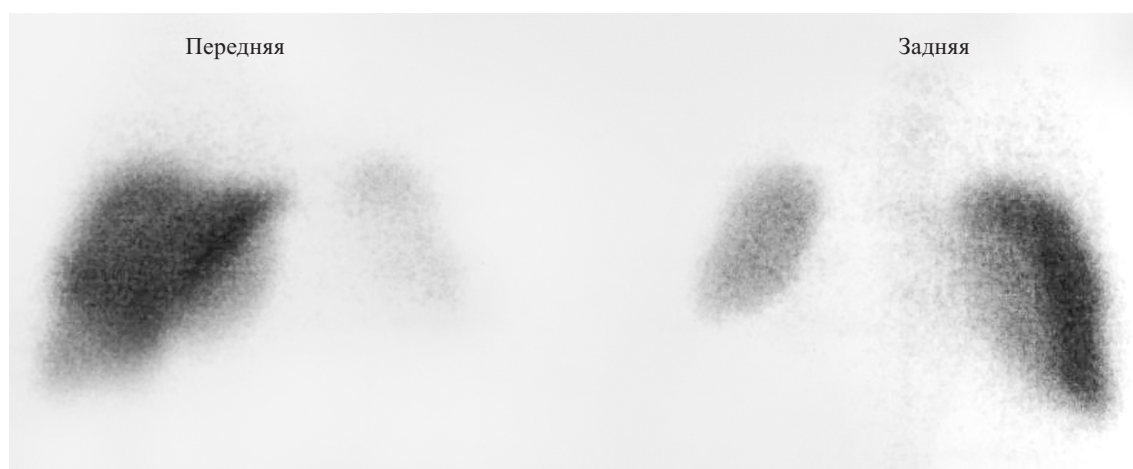


Рис. 1. Сцинтиграфия печени

во время основного приема пищи; введение спазмолитического препарата (дротаверин 2,0 мл внутривенно капельно)). В связи с повторным усилением боли, появлением тошноты и отказом от еды к терапии добавлено белково-энтеральное питание «Нутрикомп». После получения результатов посева кала терапия пациента была обсуждена с клиническим фармакологом, в связи с выявлением роста *Klebsiella pneumonia* в кале, наличием у пациента желеобразного зеленого стула к терапии добавлен ванкомицин перорально 250 мг 4 раза в день.

С учетом признаков гепатомегалии и портальной гипертензии по данным УЗИ ОБП с целью дифференциальной диагностики заболеваний печени и синдрома портальной гипертензии выполнена сцинтиграфия печени 12.03.2021 г. (рис. 1).

При статистической сцинтиграфии печени, выполненной в различных проекциях в положении лежа, изображение печени обычной формы, контуры ровные, размеры увеличены. Накопление радиофармпрепарата (РФП) в печени активное и составляет 90% (норма более 80%). Распределение РФП в печени диффузно-неравномерное. Селезенка визуализируется в обычном месте, форма не изменена, контуры ровные. Размеры не увеличены. Накопление РФП в селезенке составляет 10% (норма до 20%). Распределение в селезенке равномерное. Накопление РФП в позвоночнике не повышено — 8,0% (норма до 10%). Заключение: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени.

При повторном УЗИ ОБП от 15.03.2021 г. печень увеличена, КВР — 15,8 см. Структура однородная. Контуры ровные. Эхогенность повышена. Внутривенные желчные про-

токи не расширены, очаговые изменения не выявлены. Портальная вена — 10 мм. Селезеночная вена — 5 мм. Холедох — 5 мм. Желчный пузырь не увеличен, стенки не утолщены, уплотнены, деформирован в шейке. Конкрементов нет. Поджелудочная железа фрагментарно (экранирована желудком). Селезенка не увеличена, структура однородная, патологические изменения не определяются.

Заключение: осмотр после еды. Гепатомегалия. Диффузное уплотнение печени. Множественные увеличенные лимфатические узлы до 1,7 см в эпигастральной области и парааортально. Свободная жидкость в брюшной полости. Расширенные петли кишечника жидким содержимым.

С учетом выявленных множественных увеличенных лимфатических узлов до 1,7 см в эпигастральной области и парааортально, пациент оставался диагностически неясен, планировалось проведение фиброколоноскопии, компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и органов малого таза.

В связи с сохраняющимся интенсивным болевым синдромом пациент был повторно осмотрен хирургом, клинических признаков кишечного кровотечения не обнаружено. Для исключения кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта назначен клинической анализ крови, повторное проведение фиброгастродуоденоскопии по неотложным показаниям. По результатам ФГДС от 17.03.21 г. отмечена незначительная положительная динамика в виде частичной эпителизации язвенных дефектов. Данных за кровотечение не получено.

Терапия вновь была скорректирована, к схеме лечения добавлен омепразол 40 мг внутривенно. На фоне проводимой тера-

пии пациент стал отмечать регресс болевого синдрома. При оценке эмоционального фона пациента была отмечено появление подавленности, ипохондрии, плаксивости, пациент был эмоционально лабилен, раздражителен, отмечал периодическое нарастание болей в эпигастрии и левом подреберье. В связи с продолжающимися жалобами пациента на постоянные боли в животе и незначительный эффект от проводимой спазмолитической терапии назначен пероральный прием новокаина, после которого пациент отметил улучшение самочувствия, уменьшение болей.

По результатам компьютерной томографии органов брюшной полости и органов малого таза от 21.03.2021 г. и фиброколоноскопии от 29.03.2021 г. у пациента было заподозрено лимфопролиферативное заболевание.

КТ органов брюшной полости и органов малого таза от 21.03.2021 г. КТ-картина утолщения стенок проксимальных отделов восходящей ободочной кишки, слепой кишки, тощей кишки, выраженной внутрибрюшной и забрюшинной лимфаденопатии (более вероятно, в рамках лимфопролиферативного заболевания). Диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Кальцинаты печени и селезенки. Портальная гипертензия. Асцит. Двусторонний «малый» гидроторакс. Образование левого надпочечника (аденома?). Кисты обеих почек (Bsniak 1). Парарепельвикальные кисты левой почки. Дивертикулез восходящего и поперечного отделов ободочной кишки. Атеросклероз брюшного отдела аорты и подвздошных артерий. Флеболиты в малом тазу. Обызвествления в структуре предстательной железы. Остеопороз.

Дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Фиброколоноскопия 29.03.2021 г. (рис. 2). Периаанальная область не изменена. Сфинктер в тонусе. В анальном канале увеличенные геморроидальные узлы, без признаков тромбоза и воспаления. Эндоскоп проведен до купола слепой кишки. В просвете пенистые промывные воды. Слизистая оболочка восходящего отдела ободочной и слепой кишки с множественными язвами неправильной формы до 1,4 см под фибрином с отечной и гиперемизированной слизистой оболочкой вокруг, слизистая оболочка контактно кровоточива. Выполнена биопсия. В области баугиновой заслонки также определяется язвенный дефект, аппарат не завести в подвздошную кишку из-за его фиксированности и риска перфорации. Заключение: Сегментарный язвенный колит (с поражением слепой, восходящего отдела ободочной кишки). Лимфома?

Гистологическое исследование биоптатов. Слепая и восходящая ободочная кишка: на фоне гиперемизированной слизистой оболочки щелевидные язвы под фибрином до 1,5 см. Заключение: недифференцируемая злокачественная опухоль, возможно, лимфома.

При лабораторном обследовании в динамике: коагулограмма, общий анализ мочи — без изменений. В клиническом, биохимическом анализах крови определялись признаки системного воспаления: лейкоцитоз, повышение уровня СРБ, диспротеинемия (табл. 2 и 3).

На фоне длительного и тщательного подбора терапии была отмечена положительная динамика, уменьшения болевого абдоминального, диарейного, диспепсического синдромов.

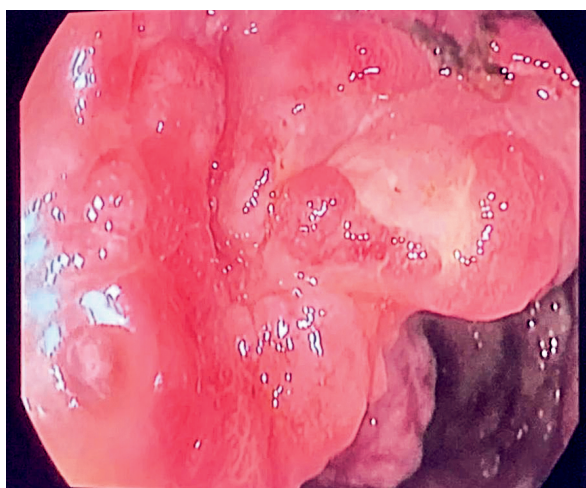
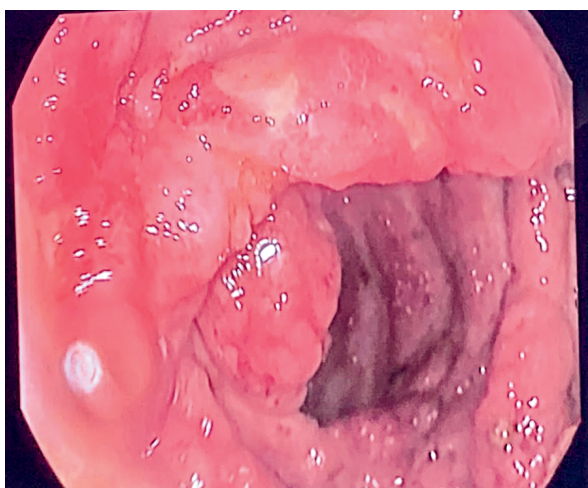


Рис. 2. Снимки фиброколоноскопии

На отделении пациенту Б. была проведена следующая терапия: платифиллин п/к, дротаверин в/в, омепразол *per os*, в/в, висмута трикалия дицитрат, алгедрат + магния гидроксид, панкреатин, белково-энергетическое питание «Нутрикомп», метронидазол, ванкомицин.

Сформулирован окончательный диагноз:

Основной: 1) Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, обострение. Язвы (2) малого и среднего размеров с признаками состоявшегося кровотечения от 04.03.2021 г. Язва среднего размера луковицы двенадцатиперстной кишки от 17.03.2021 г. Варикозное расширение вен пищевода I степени. Хронический эрозивный гастрит, обострение.

2) Лимфопролиферативное заболевание? Лимфома?

3) Неверифицированный колит. Дисбактериоз, вызванный *Klebsiella pneumoniae*.

Конкурирующий: Ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертензия I степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений — 4.

Осложнение: Белково-энергетическая недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность IIa стадии, II функциональный класс по NYHA.

Сопутствующий: Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия I степени. Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника: распространенный остеохондроз позвоночника. Аденома предстательной железы. Образование левого надпочечника (аденома?). Кисты обеих почек.

С целью верификации лимфопролиферативного заболевания пациент после выписки на амбулаторное лечение направлен в онкогематологический центр для дальнейшего обследования и лечения.

Рекомендации:

1. Консультация онколога, гематолога с результатами гистологического исследования биоптатов, проведение иммуногистохимического исследования.
2. C13 дыхательный уреазный тест через 2 недели после окончания лечения.
3. Контроль АД.
4. Контроль ФГДС с биопсией через 1 месяц.
5. Определение уровня фекального кальпротектина.
6. Контроль клинического анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, копрограммы, посева кала на условно-патогенную флору через 7 дней.

Прием препаратов:

1. Капсулы пантопразол 20 мг по 1 капсуле 2 раза в день, утром и вечером за 30 минут до приема пищи, 1 месяц.
2. Капсулы висмута трикалия дицитрат 120 мг по 1 капсуле 4 раза в сутки, за 30 минут до приема пищи, в течение 28 дней.
3. Магния гидроксид + алгедрат по 1 таблетке 4 раза в день, спустя 1 час после приема пищи и на ночь, в течение 2 недель, далее при изжоге.
4. Периндоприл 5 мг утром, длительно.
5. Таблетки месалазин (пентаса) 500 мг по 2 таблетки 3 раза в день после приема пищи (коррекция терапии гастроэнтерологом после верификации диагноза).
6. Капсулы симетикон + альверин (метеоспазмил) по 1 капсуле 2–3 раза в сутки в течение 7 дней, затем при болях.
7. Ванкомицин 1 грамм по 1/4 флакона 4 раза в день внутрь, запивая водой, на 7 дней.
8. Дополнительное энтеральное питание (нутризон/нутридринк и др.) по 200 мл 3 раза в день между приемами пищи (мелкими глотками) до нормализации уровня общего белка крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описанном клиническом случае с абдоминальной болью был госпитализирован возрастной коморбидный пациент. По клиническим данным, результатам лабораторных и инструментальных методов исследований выявлено обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, заподозрено лимфопролиферативное заболевание желудочно-кишечного тракта. У пациента отмечался стойкий выраженный болевой синдром, не купируемый на амбулаторном этапе, трудно поддающийся лечению во время стационарного лечения. Признаков острого живота не было, ввиду некупирующейся боли ему выполнялись повторные инструментальные исследования. Пациент требовал постоянного взаимодействия хирурга и гастроэнтеролога для выработки оптимальной тактики ведения.

Наличие у нашего пациента таких факторов, как возраст, длительное течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненный анамнез по кровотечениям из желудочно-кишечного тракта, кардиоваскулярные заболевания (длительный стаж ишемической

болезни сердца, гипертонической болезни), дорсопатия (распространенный остеохондроз позвоночника), склонность к депрессии и ипохондрии, отягощали состояние больного, усиливая восприятие боли и затрудняя подбор терапии врачом.

Терапией первой линией для купирования абдоминального синдрома было назначение спазмолитических препаратов. Положительного эффекта их назначением не удалось добиться. Было необходимо подключить к терапии местные анестетики, что в совокупности с ингибиторами протонной помпы, антибактериальной, ферментативной терапией привело к достижению положительного результата, уменьшению болевого синдрома, а также снижению тревожности, улучшению эмоционального фона.

Таким образом, данный клинический случай еще раз подтверждает, что купирование абдоминальной боли является серьезной самостоятельной проблемой, даже при условии верной и своевременной диагностики причины ее появления. Не вызывает сомнений тот факт, что сложные коморбидные пациенты с абдоминальной болью требуют внимания разных специалистов и применения мультимодального подхода к подбору терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопьян И.Г., Барышникова Н.В., Григорян Т.М. и др. Методы диагностики хеликобактериоза. СПб.: Диалект; 2008.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. РЖГГК. 2015; 4: 71–80.
3. Овчинников Б.В., Дьяконов И.Ф., Колчев А.И., Лытаев С.А. Основы клинической психологии и медицинской психодиагностики. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2005.
4. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Функциональная диспепсия и хронический гастрит. Педиатр. 2018; 9(1): 77–83. DOI: 10.17816/PED9177-83.
5. Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Рациональная фармакотерапия болевого абдоминального синдрома у больных хроническим панкреатитом. Terra Medica Nova. 2008; 5(55): 17–8.
6. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П. Болевой абдоминальный синдром и синдром раздраженного кишечника. Справочник поликлинического врача. 2011; 11: 43–6.
7. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии. РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2011; 2: 47–9.
8. Kawamura R., Harada Y., Shimizu T. Diagnostic Effect of Consultation Referral from Gastroenterologists to Generalists in Patients with Undiagnosed Chronic abdominal pain: a retrospective study. Healthcare. 2021; 3; 9(9): 1150. DOI: 10.3390/healthcare9091150.
9. Hunt R., Quigley E., Abbas Z. et al. Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: A global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort. J Clin Gastroenterol. 2014; 48(7): 567–78.
10. Ietto G., Amico F., Pettinato G., et al. Laparoscopy in Emergency: Why Not? Advantages of Laparoscopy in Major Emergency: A Review. Life. 2021; 3; 11(9): 917. DOI: 10.3390/life11090917.
1. Akopyan I.G., Baryshnikova N.V., Grigoryan T.M. i dr. Metody diagnostiki helikobakterioza. [Methods for the diagnosis of helicobacteriosis]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ.; 2008. (in Russian).
2. Ivashkin V.T., Maev I.V., Kucheryavij Yu.A. i dr. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the management of patients with abdominal pain. [Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the management of patients with abdominal pain]. RJGHK. 2015; 4: 71–80. (in Russian).
3. Ovchinnikov B.V., D'yakonov I.F., Kolchev A.I., Lytaev S.A. Osnovy klinicheskoy psihologii i medicinskoj psihodiagnostiki. [Fundamentals of Clinical Psychology and Medical Psychodiagnostics]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ.; 2005. (in Russian).
4. Uspenskij Yu.P., Baryshnikova N.V. Funkcional'naya dispepsiya i hronicheskij gastrit. [Functional dyspepsia and chronic gastritis]. Pediatr. 2018; 9(1): 77–83. DOI: 10.17816/PED9177-83 (in Russian).
5. Uspensky Yu.P., Pakhomova I.G. Rational pharmacotherapy of abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. [Rational pharmacotherapy of abdominal pain in patients with chronic pancreatitis]. Terra Medica Nova. 2008; 5(55): 17–8. (in Russian).
6. Fominykh Yu.A., Uspensky Yu.P. Abdominal pain and irritable bowel syndrome. [Abdominal pain syndrome and irritable bowel syndrome]. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2011; 11: 43–6. (in Russian).
7. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Agafonova H.A. et al. Abdominal pain: mechanisms of formation, rational approach to the choice of therapy. [Abdominal pain: mechanisms of formation, a rational approach to the choice of therapy]. RMJ. 2011; 2: 47–9. (in Russian).
8. Kawamura R., Harada Y., Shimizu T. Diagnostic Effect of Consultation Referral from Gastroenterologists to

REFERENCES

- Generalists in Patients with Undiagnosed Chronic abdominal pain: a retrospective study. *Healthcare*. 2021; 3; 9(9): 1150. DOI: 10.3390/healthcare9091150.
9. Hunt R., Quigley E., Abbas Z. et al. Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: A global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(7): 567–78.
10. Ietto G., Amico F., Pettinato G., et al. Laparoscopy in Emergency: Why Not? Advantages of Laparoscopy in Major Emergency: A Review. *Life*. 2021; 3; 11(9): 917. DOI: 10.3390/life11090917.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

© Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Кямаля Низамитдиновна Наджафова²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика 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: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Поступила: 20.02.2021

Одобрена: 17.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с нарушениями микробиоты желудочно-кишечного тракта, которые часто сопровождают другие заболевания пищеварительной системы. Практические рекомендации предназначены для врачей-терапевтов и всех специалистов, интересующихся вопросами клинической гастроэнтерологии, рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга. Рекомендации подготовлены на основе актуальных клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Научного общества гастроэнтерологов России, утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота; пребиотики; пробиотики; пробиотический штамм.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPISTS TO DIAGNOS AND TREAT MICROBIOTA DISORDERS IN DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM

© Yuliya A. Fominykh^{1, 2}, Kyamalya N. Nadzhafova²

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: Kyamalya N. Nadzhafova — assistant of Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Waldman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru

Received: 20.02.2021

Revised: 17.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. Practical recommendations are designed to optimize the tactics of patient management with disorders of the microbiota of the gastrointestinal tract, which often accompany other diseases of the digestive system. Practical recommendations are intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology, and are recommended for use by doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg. The recommendations are based on the current clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: microbiota; prebiotics; probiotics; probiotic strain.

МИКРОБИОТА И МЕТАГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА

Организм человека представляет собой сложнейшую саморегулирующуюся систему, в которой макроорганизм и его микробиота являются неразрывными компонентами («суперорганизм»). Микробиота — это совокупность бактерий, населяющих организм человека. Суммарная масса бактерий, ассоциированных с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) здорового человека, в среднем составляет 2,5–3 кг.

В 2012 г. консорциум американских ученых опубликовал результаты пятилетней работы над проектом Национальных институтов здоровья «Микробиом человека» (Human Microbiome Project). По результатам генетического анализа биоматериала было установлено, что в человеческом организме обитают свыше 10 тыс. видов различных микроорганизмов. Генетический материал, относящийся к микробиоте, получил название метагенома. В состав микробиоты кишечника входит более 3 млн генов. Треть микробиоты кишечника человека является общей для большинства людей, в то время как 2/3 индивидуальны, создавая своеобразное «удостоверение личности».

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

По разным данным, нарушения микробиоты при заболеваниях пищеварительной системы встречаются у 75–90% пациентов с гастроэнтерологической патологией [1–7].

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ЖКТ

Ротовая полость

По различным оценкам, в полости рта у человека встречается как минимум 700 видов микроорганизмов, по меньшей мере 12 типов, включая даже археи. В 1 мл слюны содержится до 10^9 микробных клеток.

Желудок

Благодаря бактерицидному и протеолитическому действию кислого желудочного сока, натошак количество микробов в желудке составляет не более 10^3 клеток в 1 мл. Сразу после приема пищи этот показатель может увеличиваться до 10^5 – 10^7 клеток в 1 мл желудочного содержимого. В желудке здоровых людей выявляются бактерии, устойчивые к действию соляной кислоты: *L. fermentum*,

L. acidophilus, *L. coli*, *L. brevis*, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, стрептококки, стафилококки.

Тонкая кишка

Содержимое тонкой кишки в проксимальных отделах оказывается близким по составу к желудочному. Так, в двенадцатиперстной и тощей кишке здорового человека общее число микроорганизмов не превышает 10^3 – 10^5 микробных клеток в 1 мл. Доминирующими представителями микрофлоры являются стафилококки, стрептококки, лактобактерии. Представители семейства энтеробактерий в норме отсутствуют. По мере приближения к подвздошной кишке могут высеваться диплострептококки, молочнокислые палочки, энтерококки (в количестве не более 10^3 – 10^5 микробных клеток в 1 мл). В подвздошной кишке количество микробов приближается к составу микрофлоры толстой кишки, их количество достигает 10^5 – 10^8 бактерий в 1 мл. Илеоцекальная (баугиниева) заслонка является переходной зоной между микробиоценозами тонкой и толстой кишки. У здоровых людей она представляет собой надежное препятствие распространению микрофлоры толстой кишки в расположенные выше отделы ЖКТ.

Толстая кишка

В 1 мл содержимого толстой кишки содержится 10^9 – 10^{12} бактерий, среди которых преобладают анаэробы, на долю которых приходится до 90–98% от общего количества микроорганизмов кишечника. В составе микробиоты кишечника преобладают анаэробы трех бактериальных отделов: грамположительных *Firmicutes* и *Actinobacteria* и грамотрицательные *Bacteroidetes*. *Firmicutes* является крупнейшим бактериальным отделом, включающим в себя более 200 родов, в том числе таких видов, как *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Bacillus* и *Clostridium*. Отдел *Bacteroidetes*, содержащий более 20 родов бактерий, и *Actinobacteria* также принадлежат к доминирующей микрофлоре кишечника.

Функции кишечной микробиоты

- Создание колонизационной резистентности.
- Регуляция газового состава, редокс-потенциала кишечника и других полостей организма хозяина.
- Продукция ферментов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов, а также улучшение пищеварения и усиление перистальтики кишечника.
- Участие в водно-солевом обмене.

- Участие в обеспечении эукариотических клеток энергией.
- Детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов преимущественно за счет гидролитических и восстановительных реакций.
- Продукция биологически активных соединений (аминокислоты, пептиды, гормоны, жирные кислоты, витамины).
- Иммуногенная функция.
- Морфокинетическое действие (влияние на структуру слизистой оболочки кишечника, поддержание морфологического и функционального состояния желез, эпителиальных клеток).
- Мутагенная или антимутагенная функция.
- Участие в канцеролитических реакциях (способность индигенных представителей нормальной микрофлоры нейтрализовать вещества, индуцирующие канцерогенез).

НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОТЫ ЖКТ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Нарушениями микробиоты ЖКТ называют изменения в ее качественном и/или количественном составе с развитием микробиологического дисбаланса между представителями микробной флоры с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений, с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств. Для обозначения толстокишечной локализации нарушений микробиоты ранее использовался термин «дисбиоз», для обозначения тонкокишечной локализации — СИБР (синдром избыточного бактериального роста).

Поскольку нормальная микробиота ЖКТ выполняет важные функции, ее нарушения в организме вызывают не только нарушения пищеварения, но и целый ряд обменных расстройств. В настоящее время нарушения микробиоты кишечника считаются патогенетическими звеньями ряда метаболических (ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулиннезависимый сахарный диабет), кишечных (болезнь Крона и язвенный колит), онкологических (рак толстой кишки), сердечно-сосудистых (атеросклероз), психических заболеваний (аутизм, депрессия, тревога, навязчивые состояния), синдрома раздраженной кишки (СРК), висцеральной боли, ревматической полимиалгии, аутоиммунных и аллергических заболеваний (атопическая бронхиальная астма, пищевая аллергия (синдром «дырявого кишечника»)) и т.п.

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ ЖКТ

К факторам, влияющим на формирование нарушений микробиоты ЖКТ, относят:

- нарушение вертикального и горизонтального переноса микробиоты у детей раннего возраста, роды через кесарево сечение, искусственное вскармливание, искусственное питание в любом возрасте, пожилой возраст;
- острые и хронические инфекционные и системные заболевания;
- потребление некачественных пищевых продуктов, содержащих несвойственные природе человека компоненты, технологические пищевые добавки (эмульгаторы, карбометилцеллюлоза, полисорбат-80 и т.п.);
- антибиотики и антисептики при длительном использовании;
- лекарственные средства (противоопухолевые, антигистаминные, антидепрессанты и др.);
- голодание, диеты с повышенным содержанием сахаров, жиров или низким содержанием пищевых волокон;
- соли тяжелых металлов, лучевые воздействия;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- промышленные загрязнители окружающей среды, пестициды;
- стрессовые ситуации (пребывание в новой географической местности, длительная биоизоляция, операционные вмешательства, дальние авиационные перелеты и т.п.).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина при нарушениях микробиоты ЖКТ неспецифична, может варьировать от отсутствия видимых клинических симптомов до наличия тяжелых нарушений обменных процессов, причем выраженность микробиологических нарушений не всегда коррелирует с клиническими проявлениями.

Диспептический синдром. Наиболее постоянный синдром, чаще всего проявляется диареей. Из-за частой дефекации у больных возникает тупая боль в заднем проходе, зуд и жжение кожи промежности и вокруг ануса, рецидивирующие трещины (аноректальный синдром). Часто отмечается метеоризм, больные предъявляют жалобы на вздутие живота, урчание в животе. Характерны отрыжка и не-

приятный вкус во рту. Реже возникают запоры, в некоторых случаях наблюдается чередование диареи и запоров.

Болевой синдром характеризуется болями в животе различного характера, различной локализации и степени выраженности. Можно выделить следующие виды болей:

- дистензионные боли — связаны с повышением давления в кишечнике; при поражении тонкой кишки боли чаще локализуются в околопупочной области; при поражении толстой кишки — в подвздошных областях, уменьшаются после дефекации и отхождения газов;
- спастические боли — схваткообразные, уменьшаются после дефекации;
- боли, обусловленные регионарным лимфаденитом, постоянные, локализующиеся слева, выше пупка, усиливаются после физической нагрузки и иногда после дефекации.

Аллергические проявления. Отмечаются в 80% случаев у взрослых пациентов и у 93–98% детей с нарушениями микробиоты ЖКТ. Могут наблюдаться явления непереносимости определенных пищевых продуктов. Вскоре после употребления в пищу таких продуктов (в период от 5–10 мин до 3–4 часов) у больных появляются: обильный жидкий пенистый стул, вздутие и боль в животе, тошнота, рвота, снижение артериального давления. Могут отмечаться общие аллергические реакции в виде кожного зуда, крапивницы, отека Квинке, бронхоспазма, полиартралгий.

Синдром мальабсорбции. У пациентов появляются признаки дефицита различных нутриентов (симптомы белково-энергетической недостаточности, гиповитаминозы, анемия, неврологические нарушения, гипокальциемия), а их выраженность определяется степенью нарушения всасывания.

Признаки интоксикации. Проявляются общим недомоганием, отсутствием аппетита, головными болями, повышением температуры до субфебрильных цифр, нарушением физического развития (у детей).

Иммунологические нарушения. Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции (герпес, цитомегаловирус), лямблиоз, грибковые поражения.

ДИАГНОСТИКА

Клиническое исследование кала (копрограмма). Макроскопическое исследование кала, его органолептические характеристики.

Микроскопическое исследование кала, количественное определение растительных мышечных волокон, степени их переваренности, жиров, жирных кислот и их солей, а также кристаллов; наличие йодофильной микрофлоры, грибов, паразитов, простейших.

Бактериологическое исследование кала с определением энтеробактерий, бацилл, грибов и их резистентности к антимикробным препаратам, антимикотикам, бактериофагам. Бактериальный посев кала является наиболее распространенным и доступным методом лабораторной диагностики нарушений микробиоты кишечника. Для оценки степени микробиологических нарушений микробиоты кишечника использованы критерии соотношения количества микроорганизмов, изложенные в Приказе Минздрава России № 231 от 9 июля 2003 г. Микроорганизмы и их соотношение, соответствующие норме и различным степеням микробиологических нарушений, приведены в таблицах 1 и 2 [8].

Биохимическое исследование кала. Для нарушений микробиоты кишечника характерно появление ферментов щелочной фосфатазы (в норме отсутствует) и энтерокиназы (в норме до 20 единиц), которые у здоровых людей инактивируются в толстой кишке.

Дыхательные тесты применяются для экспресс-диагностики бактериальной контаминации тонкой кишки. Дыхательный водородный тест, проводимый с глюкозой или лактулозой. Повышение базального уровня водорода в выдыхаемом воздухе и его более раннее появление после углеводной нагрузки свидетельствует о наличии бактериального расщепления субстрата в тонкой кишке. Чувствительность составляет 65%, специфичность — 45%.

Дыхательный тест с C-14-гликохолом, C-14-Д-ксилозой. Тест с C-14-Д-ксилозой является высокоинформативным. Его чувствительность и специфичность близки к 90%.

Метод газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией (ГХМС). ГХМС кала. ГХМС микробных маркеров крови. ГХМС позволяет детектировать в исследуемых образцах маркеры, компоненты клеток широкого спектра микроорганизмов нормальной и патогенной микробиоты человека. Применение данного метода для изучения микроэкологии человека дает качественно новый вариант микробиологического исследования. Получение в реальном времени расширенной информации об анаэробах и труднокультивируемых аэробах, а также актинобактериях, вирусах, дрожжах и микроскопических грибах из одной пробы

обеспечивает полную картину микробной этиологии заболевания. В ходе исследования определяется более 56 микроорганизмов одновременно в одном анализе; при этом используется количественный экспресс-метод диагностики нарушения микробиоты кишечника и определения возбудителей инфекции. Анализ универсален в отношении разных групп микроорганизмов: бактерий, грибов, вирусов. Чувствительность составляет 10^4 – 10^5 клеток в пробе; селективность — до вида при наличии маркера.

Определение концентраций летучих жирных кислот (ЛЖК) в содержимом кишечника методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ). ГЖХ — метод физико-химического анализа вещества, основанный на разделении веществ в потоке газа-носителя на гетерогенизированных поверхностях адсорбционных колонок благодаря различным скоростям адсорбционно-десорбционных процессов. Определение уровней и спектра ЛЖК в копрофильtrate методом ГЖХ позволяет объективно в ранние сроки оценить степень нарушения микробиоценоза кишечника по совокупности изменений общего уровня ЛЖК, анаэробного индекса, индекса изокислот (табл. 3). При нарушениях

микробиоты тонкой кишки исследование концентраций ЛЖК в кале показывает снижение ниже референсных значений структурного индекса и индекса изокислот [8].

Бактериологическое исследование тощечного соскоба, биоптата или аспирата. Этот метод позволяет диагностировать синдром микробной контаминации тонкой кишки. Метод считается «золотым стандартом», но является инвазивной и трудоемкой процедурой, поэтому выполняется редко.

ЛЕЧЕНИЕ. ПРИНЦИПЫ ПИТАНИЯ

Коррекция нарушений микробиоты ЖКТ достигается обязательными диетическими мерами, деконтаминацией патогенной или условно-патогенной микрофлоры антисептиками или не-всасывающимися антибиотиками, биотической терапией про-, пре- и метабиотиками, а также широко изучаемой сейчас внутрикишечной трансплантацией живой донорской микробиоты.

Коррекция питания позволяет решать ряд важных задач: нормализовать моторную активность кишечника, восполнить дефицит нутриентов, предотвратить клинические про-

Таблица 1

Видовой и количественный состав резидентной микрофлоры толстой кишки у здоровых людей (колониобразующая единица (КОЕ)/г фекалий)

Виды микроорганизмов	Возраст, годы		
	≤1	1—60	≥60
Бифидобактерии	10^{10} – 10^{11}	10^9 – 10^{10}	10^8 – 10^9
Лактобактерии	10^6 – 10^7	10^7 – 10^8	10^6 – 10^7
Бактероиды	10^7 – 10^8	10^9 – 10^{10}	10^{10} – 10^{11}
Энтерококки	10^5 – 10^7	10^5 – 10^8	10^6 – 10^7
Фузобактерии	$\leq 10^6$	10^9 – 10^{10}	10^8 – 10^9
Эубактерии	10^6 – 10^7	10^9 – 10^{10}	10^9 – 10^{10}
Пептострептококки	$\leq 10^5$	10^9 – 10^{10}	10^{10}
Клостридии	$\leq 10^3$	$\leq 10^5$	$\leq 10^6$
<i>Escherichia coli</i> типичные	10^7 – 10^8	10^7 – 10^8	10^7 – 10^8
<i>Escherichia coli</i> лактозонегативные	$\leq 10^5$	$\leq 10^5$	$\leq 10^5$
<i>Escherichia coli</i> гемолитические	0	0	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии*	10^4	10^4	10^4
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0
КОС (эпидермальный, сапрофитный)	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Грибы рода <i>Candida</i>	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Неферментирующие бактерии**	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	≤ 1

* Представители родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter* и др.

** *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и др.

Таблица 2

Степени микробиологических нарушений микрофлоры кишечника

Возраст	Характер изменений
1-я степень микробиологических нарушений	
Дети младше 1 года жизни	Снижение содержания бифидобактерий до 10^9 – 10^8 КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 – 10^4 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г
Дети старше 1 года жизни	Снижение содержания бифидобактерий до 10^8 – 10^7 КОЕ/г, лактобактерий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г
До 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^8 – 10^7 КОЕ/г, лактобактерий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г
Старше 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 – 10^6 КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 – 10^4 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г
2-я степень микробиологических нарушений	
Дети младше 1 года жизни	Снижение содержания бифидобактерий до 10^8 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^4 и ниже КОЕ/г, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г
Дети старше 1 года жизни	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 и ниже КОЕ/г, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г
До 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 и ниже КОЕ/г, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г
Старше 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^6 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^4 и ниже КОЕ/г; повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г
3-я степень микробиологических нарушений	
Дети младше 1 года жизни	Снижение содержания бифидобактерий до 10^8 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^4 и ниже КОЕ/г, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 КОЕ/г и выше
Дети старше 1 года жизни	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 и ниже КОЕ/г, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 КОЕ/г и выше
До 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 и ниже КОЕ/г, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 КОЕ/г и выше
Старше 60 лет	снижение содержания бифидобактерий до 10^6 и ниже КОЕ/г, лактобактерий до 10^4 и ниже КОЕ/г, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 КОЕ/г и выше

Таблица 3

Референсные значения летучих жирных кислот в кале

Параметр, ед. изм.	Границы	Среднее
Суммарный уровень ЛЖК, ммоль/г	Не менее 59,74	80,75
Концентрация масляной кислоты, ммоль/г	Не менее 4,97	10,16
Доля уксусной кислоты, %	Не более 74,78	67,63
Доля пропионовой кислоты, %	Не менее 16,49	18,99
Доля масляной кислоты, %	Не менее 9,96	13,38
Структурный индекс, ед.	Не менее 0,5	0,67
Индекс изокилот, ед.	Не более 0,66	0,53

явления пищевой непереносимости, устранить избыточное газообразование, повлиять на состав флоры кишечника. Питание должно быть полноценным по калорийности и содержанию основных физиологических ингредиентов и как можно более разнообразным. Прием пищи необходимо осуществлять в одни и те же часы для восстановления эндогенного биоритма пищеварения.

Пищевые волокна (неусвояемые углеводы, клетчатка, балластные вещества) — это вещества различной химической природы (спирты, полисахариды), которые не расщепляются в тонкой кишке, а подвергаются бактериальной ферментации в толстой кишке. Пищевые волокна стимулируют рост нормальной микрофлоры кишечника, снижают уровень холестерина в крови, стабилизируют содержание глюкозы, обладают буферными свойствами, способствуют поддержанию нормальной массы тела.

К продуктам, богатым балластными веществами, относятся: хлебобулочные изделия из цельно молотого зерна или содержащие значительное количество отрубей, гречневая, ячневая, овсяная крупы, орехи (миндаль, арахис, фисташки), бобовые, капуста, абрикосы, ежевика, кокос, сухофрукты, киви, петрушка, попкорн, свекла, морковь, водоросли.

Пациентам с нарушениями микробиоты ЖКТ рекомендуется употребление кисломолочных продуктов питания. Они способны стимулировать рост полезных микроорганизмов в кишечнике и подавлять рост патогенной микрофлоры, а также стимулировать иммунный ответ организма.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ. ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ШТАММЫ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Пребиотиками, по определению ВОЗ, являются вещества, не всасывающиеся в тонкой

кишке, но стимулирующие рост собственной нормальной микрофлоры толстой кишки [9–12]. Помимо пищевых волокон, к ним относятся олигофруктоза, инулин, галакто-олигосахариды, парааминобензойная кислота, пантотенат кальция, лактулоза, лактитол, олигосахариды грудного молока, экстракты водорослей и дрожжей, картофеля, моркови, риса, тыквы, кукурузы и чеснока, ксилит, раффиноза, сорбит, ксилобиоза, декстрин, пектины, хитозан, валин, аргинин, глутаминовая кислота, глутатион, убихинон, каротиноиды, витамины А, Е и С, селен, эйкозапентаеновая кислота, лектины. Большое количество пребиотиков содержат натуральные продукты питания: молоко и молочные продукты, соя, крупы, кукуруза, хлеб, артишок, лук, чеснок, фасоль, горох, спаржа, бананы и пр.

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах. Основные функции пробиотиков в организме человека отображены на рисунке 1.

Симбиотики — это комбинация нескольких видов живых микроорганизмов-пробиотиков или нескольких штаммов одного и того же типа микроорганизма.

Синбиотики — это комбинация про- и пребиотиков.

Метабиотики являются биологически активными структурными компонентами пробиотических штаммов бактерий, метаболитами, сигнальными молекулами, способными оказывать известный заданный эффект на макроорганизм. Перспектива их применения представляется весьма широкой.

Принято подразделение пробиотических продуктов на три типа: одноштабные, содержащие один штамм; мультиштабные, в состав которых входят несколько штаммов одного вида микроорганизмов; мультивидовые,

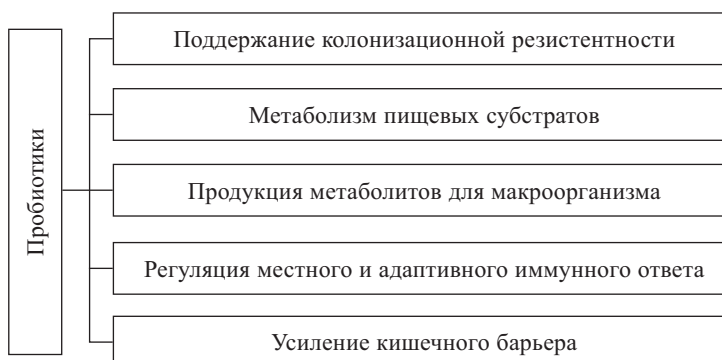


Рис. 1. Основные функции пробиотиков в организме человека [9]

Таблица 4

Микроорганизмы в составе пробиотиков, зарегистрированных на территории РФ
в качестве биологически активных добавок

Род	Вид	Штамм
<i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus</i>	La-5; La-14; HA-122; N.V. Ep 317/402; SD-5864; IK; 100 АШ; 38, 10; LMG 8151; B- 1660; DSM-11378; 100 АШ (БКПМ B-2900), NK-1; n.v. Ep. 317/402; K3III24; PXN35
	<i>bulgaricus</i>	б/у, Selur 6; Selur 19; PXN 39
	<i>breve</i>	б/у
	<i>brevis</i>	б/у; LMG 27275
	<i>casei</i>	б/у; HA-108; 431™; C6; C1; C-1 (БКПМ B-3960); PXN 37
	<i>crispatus</i>	LMG 9479
	<i>delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	LbY-27
	<i>fermentum</i>	б/у; 90TC-4; 57A; PXN44; AGAL № NM02/31704
	<i>gasseri</i>	Selur 20; 57C; KS-13; LAC-343
	<i>helveticus</i>	б/у; LaftiL10; B-842; PXN 45
	<i>paracasei</i>	DSM 11358; L. CASEI 431; Lpc-37 (ATCC SD 5275)
	<i>plantarum</i>	б/у; HA-119, 8P-A3; TENSIA; 57B; CETC7484, CETC7485; PXN47; 299v (DSM 9843)
	<i>reuteri</i>	б/у; DSM 17938; NCIMB30351
	<i>rhamnosus</i>	б/у; HA-111; CT-2-05; GG; LA 801 (ATCC 53 103); PXN 54; LCS-742; LGG; Lr-32
	<i>salivarius</i>	б/у, DSM 11361; PXN 57
<i>Bifidobacterium</i>	<i>adolescentis</i>	б/у
	<i>animalis</i>	Bb-12
	<i>animalis ssp. lactis</i>	Bb-12; PXN63
	<i>bifidum</i>	б/у; HA-132; Bb-06; Я3; SDM 16781; K1 (БКПМ AC-1579); PXN23; G9-1; BB-12
	<i>breve</i>	HA-129; PXN 25; YA-129; M16V Тип Т
	<i>infantis</i>	б/у; PXN 27; M-63; BB-02™
	<i>longum (ssp. longum)</i>	б/у; HA-135, BI-05; Я3 (БКПМ AC-1252); PXN30; MM-2; BB536; 35624
	<i>lactis</i>	б/у; Bi-07; DSM 11360, DSM 16782
<i>Lactococcus</i>	<i>lactis</i>	БА-1; B1-04
	<i>delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	б/у
<i>Bacillus</i>	<i>amyloliquefaciens</i>	БКПМ B-10642(DSM 24614); БКПМ B10643 (DSM 24615)
<i>Propionibacterium</i>	<i>freudenreichii ssp. shermanii</i>	БА-1; БА-2
<i>Streptococcus</i>	<i>thermophilus</i>	б/у; HA-110; Selur 12; StY-31; МБ 1; PXN66; TH-4
	<i>salivarius</i>	K12
<i>Pediococcus</i>	<i>acidilactici</i>	CETC7483
<i>Saccharomyces</i>	<i>cerevisiae</i>	б/у

Примечание: б/у — без указания штамма.

Таблица 5

Микроорганизмы в составе пробиотиков, зарегистрированных на территории РФ
в качестве лекарственных средств

Род	Вид	Штамм
<i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus</i>	б/у; КЗШ24; 100АШ; NK1; LaCH-2; NK1; NK2; NK5; NK12
	<i>casei</i>	б/у
	<i>doderleini</i>	б/у
	<i>fermentum</i>	90Т-С4
	<i>plantarum</i>	б/у; 8Р-А3
	<i>rhamnosus</i>	б/у
<i>Bifidobacterium</i>	<i>bifidum</i>	б/у; № 1;1; 791
	<i>infantis</i>	б/у
	<i>longum</i>	б/у
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	М-17
<i>Enterococcus</i>	<i>fecium</i>	б/у
<i>Saccharomyces</i>	<i>boulardii</i>	CNCM I-745

Примечание: б/у — без указания штамма.

включающие в состав штаммы различных видов, принадлежащих к одному или, что более предпочтительно, к разным семействам бактерий.

Пробиотический штамм идентифицируется на уровне рода, вида и имеет буквенное, цифровое или буквенно-цифровое обозначение, например, *Lactobacillus casei* DN-114 001 или *Lactobacillus rhamnosus* GG. Определенный штамм пробиотика должен обладать заявленными при его применении эффектами, подтвержденными клиническими исследованиями.

Рекомендуемая минимальная эффективная суточная доза пробиотиков составляет 10^8 – 10^9 КОЕ. Эффективная суточная доза может различаться в зависимости от пробиотического штамма и формы выпуска. Перечень пробиотических штаммов, зарегистрированных в РФ в качестве биологически активных добавок, представлен в таблице 4.

Пробиотики, зарегистрированные на территории РФ в качестве лекарственных средств, представлены бактериями рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* и *Enterococcus*, а также грибами рода *Saccharomyces* (табл. 5).

Пробиотические штаммы, эффективные для лечения острой диареи:

- *Lactobacillus rhamnosus* GG 1×10^9 КОЕ \times 2 раза в день.
- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, штамм *S. cerevisiae* 5×10^9 КОЕ \times 2 раза в день.

Пробиотические штаммы, эффективные для профилактики антибиотикоассоциированной диареи:

- *Lactobacillus rhamnosus* GG 10^{10} КОЕ \times 2 раза в день.
- *Saccharomyces boulardii* CNCMI-745, штамм *S. cerevisiae* 5×10^9 КОЕ \times 2 раза в день.
- *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 1×10^8 КОЕ \times 2 раза в день.
- *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *L. paracasei* Lpc37, *Bifidobacterium lactis* Bi-07, *B. lactis* BI-04 1.7×10^{10} КОЕ в день.
- *Lactobacillus acidophilus* LA5, *Bifidobacterium animalis* ssp. *Lactis* BB-12 2×10^9 КОЕ \times 2 раза в день.

Пробиотические штаммы, эффективные для профилактики *C. difficile*-ассоциированной болезни:

- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, штамм *S. cerevisiae* 5×10^9 КОЕ \times 2 раза в день.

Пробиотические штаммы, увеличивающие эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*:

- *Lactobacillus rhamnosus* GG 6×10^9 КОЕ \times 2 раза в день*; 1×10^8 – 10^9 КОЕ \times 2 раза в день.
- *Saccharomyces boulardii* CNCMI-745, штамм *S. cerevisiae* 5×10^9 КОЕ \times 2 раза в день.
- *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 1×10^8 КОЕ \times 3 раза в день.

Пробиотические штаммы, эффективные при СРК:

- *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) 1×10^{10} КОЕ $\times 1$ раз в день.
- *Saccharomyces boulardii* CNCM-745, штамм *S. cerevisiae* 5×10^9 КОЕ $\times 2$ раза в день.
- *Bifidobacterium longum* (*infantis*) 35624 1×10^8 КОЕ $\times 1$ раз в день.
- *Lactobacillus animalis lactis* BB-12, *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Lactobacillus delbrueckii* подвид *bulgaricus* LBY27, *Streptococcus thermophilus* STY31 4×10^9 КОЕ $\times 2$ раза в день.
- *Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *Lactobacillus plantarum* CECT 7485, *Pediococcus acidilactici* CECT 7483 $1-2 \times 10^9$ КОЕ в день (каждого штамма).
- *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* (Флорасан-D) 1 капсула (250 мг) $\times 2$ раза в день

Пробиотические штаммы, эффективные при функциональном запоре:

- *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 1×10^8 КОЕ $\times 2$ раза в день.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Патогенетическая и симптоматическая терапия может включать следующие группы лекарственных препаратов: спазмолитики, антидиарейные средства, слабительные средства, адсорбенты, полиферментные препараты, иммуномодуляторы, антигистаминные препараты, поливитамины, пеногасители.

Трансплантация фекальной микробиоты — введение фекальной суспензии, полученной от здорового человека, в ЖКТ другого человека с целью восстановления стабильной кишечной микробиоты. Большинство опубликованных к настоящему времени сообщений о применении трансплантации фекальной микробиоты являются описаниями серий случаев, относящихся к лечению инфекции *Clostridium difficile*, воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздраженного кишечника.

ПРОФИЛАКТИКА

Здоровому человеку с профилактической целью следует рекомендовать питание с достаточным и сбалансированным по составу основных пищевых ингредиентов, а также с адекватным количеством пищевых волокон, витаминов, микроэлементов. Обогащение пи-

щевое рациона кисломолочными продуктами, которые изготовлены на основе заквасок, содержащих бифидобактерии и ацидофильные палочки. Применение антибактериальных препаратов строго по показаниям.

При заболеваниях, требующих проведения антибиотикотерапии, в комплексное лечение необходимо включать функциональное питание кисломолочными продуктами, обогащенными полезной микрофлорой, пробиотики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. 4-е издание, исправленное и дополненное. Под ред. А.Н. Суворова, Ю.П. Успенского, С.В. Орлова. СПб.; 2015.
2. Ивашкин В.Т., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. М.; 2020.
3. Лазебник Л.Б. Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 7(1): 2–6.
4. Горлова Е. Микробиота кишечника и интеллект человека. Университетский терапевтический вестник. 2021; 3(2): 39–47.
5. Гурова М., Романова Т., Попова В. Роль кишечной микробиоты в формировании пищевой непереносимости. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 229–32.
6. Типикина М.Ю., Корниенко Е.А. Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздраженного кишечника. Педиатр. 2013; 4(3): 29–35. DOI: 10.17816/PED4329-35
7. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006.
8. Определение дисбиотических изменений желудочно-кишечного тракта по маркерам содержимого кишечника. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2015.
9. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Полюшкин С.В. Пробиотики и их место в современном мире. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(3): 64–80.
10. Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics — a review. J Food Sci Technol. 2015; 52(12): 7577–87. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1.
11. Shi L.H., Balakrishnan K., Thiagarajah K. et al. Beneficial Properties of Probiotics. Trop Life Sci Res. 2016; 27(2): 73–90. DOI: 10.21315/tlsr2016.27.2.6.

12. World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics. 2017.

REFERENCES

1. Disbioz kishechnika. [Intestinal dysbiosis]. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. 4-e izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe. Pod red. A.N. Suvorova, Yu.P. Uspenskogo, S.V. Orlova. Sankt-Peterburg; 2015. (in Russian).
2. Ivashkin V.T., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A. i dr. Prakticheskie rekomendacii Nauchnogo soobshchestva po sodejstviyu klinicheskomu izucheniyu mikrobioma cheloveka i Rossijskoj gastroenterologicheskoy asociacii po primeneniyu probiotikov dlya lecheniya i profilaktiki zabolevanij gastroenterologicheskogo profilya u vzroslyh. [Practical recommendations of the Scientific Community on promoting the clinical study of the human microbiome and the Russian Gastroenterological Association on the use of probiotics for the treatment and prevention of gastroenterological diseases in adults]. Moskva; 2020. (in Russian).
3. Lazebnik L.B. Innovacii v korrekcii kishechnyh disbiozov razlichnogo geneza. [Innovations in the correction of intestinal dysbiosis of various origins]. RMZh. Medicinskoe obozrenie. 2018; 7(1): 2–6. (in Russian).
4. Gorlova E. Mikrobiota kishechnika i intellekt cheloveka [Gut microbiota and human intelligence]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2021; 3(2): 39–47. (in Russian).
5. Gurova M., Romanova T., Popova V. Rol' kishechnoj mikrobioty v formirovanii pishchevoj neperenosimosti [The role of the intestinal microbiota in the formation of food intolerance]. Medicina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 229–32. (in Russian).
6. Tipikina M.Yu., Kornienko E.A. Novye aspekty mekhanizmov razvitiya i lecheniya sindroma razdrazhen-nogo kishechnika [New aspects of the mechanisms of development and treatment of irritable bowel syndrome]. Pediatr. 2013; 4(3): 29–35. DOI: 10.17816/PED4329-35 (in Russian).
7. Tkachenko E.I., Uspenskij Yu.P. Pitanie, mikrobioceno-z i intellekt cheloveka [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ., 2006. (in Russian).
8. Opredelenie disbioticheskikh izmenenij zheludoch-no-kishechnogo trakta po markeram soderzhimogo kishechnika. [Determination of dysbiotic changes in the gastrointestinal tract by markers of intestinal contents]. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Moskva; 2015. (in Russian).
9. Uspenskij Yu.P., Fominyh Yu.A., Nadzhafova K.N., Polyushkin S.V. Probiotiki i ih mesto v sovremennom mire. [Probiotics and their place in the modern world]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolo-proktologii. 2020; 30(3): 64–80. (in Russian).
10. Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics — a review. J Food Sci Technol. 2015; 52 (12): 7577–87. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1.
11. Shi L. H., Balakrishnan K., Thiagarajah K. et al. Beneficial Properties of Probiotics. Trop Life Sci Res. 2016; 27(2): 73–90. DOI: 10.21315/tlsr2016.27.2.6.
12. World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics. 2017.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

© Людмила Константиновна Пальгова, Заурбек Хазбиевич Гулунов

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

Контактная информация: Заурбек Хазбиевич Гулунов — ассистент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: zaurito@list.ru

Поступила: 05.04.2021

Одобрена: 17.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с лекарственными поражениями печени и 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 Клинических рекомендаций Минздрава России «Лекарственные поражения печени», утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственное поражение печени; диагностика; лечение; гепатотоксичный; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPISTS TO DIAGNOSE AND TO TREAT DRUG-INDUCED LIVER INJURY

©Lyudmila K. Palgova, Zaurbek Kh. Gulunov

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

Contact information: Zaurbek Kh. Gulunov — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman. E-mail: zaurito@list.ru

Received: 05.04.2021

Revised: 17.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with drug-induced liver lesions and are recommended for use by physicians working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg, intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed on the basis of the approved Clinical Recommendations of the Ministry of Health of Russia “Drug-induced liver injury”, approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: drug-induced liver damage; diagnosis, treatment; hepatotoxic; practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственное поражение печени (ЛПП) относится к повреждению печени, вызванному всеми типами отпускаемых по рецепту или без рецепта лекарств, включая неболь-

шие химические молекулы, биологические агенты, фитопрепараты (ФП), диетические добавки и биологически активные добавки к пище (БАДы). ЛПП представляют собой повреждения печени, вызванные приемом лекарственного средства или иной субстанции

неинфекционного происхождения, развившиеся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема.

Острое ЛПП — изменение уровня АЛТ и ЩФ, развившееся в течение менее 3 месяцев от начала приема ЛП

Хроническое ЛПП — отсутствие возвращения активности ферментов печени или билирубина к исходному уровню и/или других признаков или симптомов продолжающегося заболевания печени в течение 6 месяцев от начала ЛПП [2–4].

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

В клинической практике используют следующие коды МКБ-10:

K71 Токсическое поражение печени

Включено лекарственное поражение печени:

- идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени;
- токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

При необходимости идентифицировать токсичное вещество используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным зарубежных авторов, лекарственные поражения печени наблюдаются у 10–20 из 100 000 пациентов, принимающих медикаментозные препараты. На долю ЛПП приходится до 10% всех случаев острого гепатита.

В Российской Федерации (РФ) острые медикаментозные поражения печени регистри-

руются у 2,7% госпитализированных больных. Чаще всего связаны с применением препаратов следующих фармакологических групп: противотуберкулезные, антибактериальные, антиретровирусные препараты, анальгетики, гормональные, цитостатические, гипотензивные и антиаритмические средства.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Нежелательные лекарственные реакции подразделяют на четыре типа:

- Тип А — частые предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС для гепатотоксических реакций. К нему относятся ЛПП, связанные с передозировкой ЛС (например, высокие дозы парацетамола), а также обусловленные межлекарственным взаимодействием.
- Тип В — нечастые непредсказуемые дозозависимые реакции, возникающие только у чувствительных людей (идиосинкразия). Наиболее часто этот тип выявляется при применении амоксациллина — клавуланата, ксимегалатрана, лопатиниба.
- Тип С — реакции, связанные с длительной терапией (толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция).
- Тип D — отсроченные эффекты ЛС.

Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) было предложено деление ЛПП в зависимости от тяжести, которое учитывает наличие клинической симптоматики, желтухи, признаков печеночной недостаточности, смерти или потребности в трансплантации печени. Потребность в госпитализации

Таблица 1

Степени тяжести лекарственных поражений печени (Aithal G.P. и др., 2011)

Категория	Степень тяжести	Определение
1	Легкая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, достигающее критериев ЛПП, но уровень общего билирубина $< 2 \times \text{ВПН}$
2	Умеренная	Повышение активности АЛТ или ЩФ, достигающее критериев ЛПП, уровень общего билирубина $> 2 \times \text{ВПН}$ или симптомы гепатита*
3	Тяжелая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, достигающее критериев ЛПП, уровень общего билирубина $> 2 \times \text{ВПН}$ и одно из следующего: МНО $> 1,5$; асцит или энцефалопатия; недостаточность другого органа вследствие ЛПП
4	Фатальная	Смерть или трансплантация печени

* Клинические симптомы: усталость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожная сыпь, желтуха, слабость, отсутствие аппетита, потеря массы тела.

Примечание. ВПН — верхний предел нормы; МНО — международное нормализованное отношение; ЩФ — щелочная фосфатаза.

или продлении продолжающейся госпитализации не была выбрана в качестве отдельного критерия тяжести, поскольку показания к госпитализации в различных странах существенно различаются. Эти же критерии признаны официальными РГА и НОГР [3, 4].

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез развития ЛПП различен в связи с разнообразным механизмом биотрансформации ЛС. Возможны прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Этот процесс происходит в результате изменений ферментов семейства цитохромов P450. Возможно нарушение конъюгации метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкуронидом. В итоге блокируется образование нетоксичных гидрофильных соединений и выведение их в кровь и желчь. Возможно подключение субклеточных механизмов воспаления с активацией каспаз, фрагментацией ДНК, повреждением внутренних структур митохондрий и лизосом. В последнем случае развиваются лекарственно-индуцированные липидозы и стеатозы. Этапы образования токсических метаболитов и биотрансформации ЛС в гепатоците включают: прямое токсическое действие; повреждение мембраны клетки за счет нарушения сборки актинофибрилл с последующим ее лизисом; нарушение функции транспортных помп солей желчных кислот; активацию иммунной системы с инициированием иммуновоспалительных реакций. Результатом данных нарушений биотрансформации является апоптоз. Определенную роль в развитии ЛПП играет блокада ферментов дыхательной цепи, приводящая к снижению продукции аденозинтрифосфата, к изменению метаболизма жирных кислот и к инициированию различных вариантов стеатоза.

Вероятность развития ЛПП рассматривается с учетом взаимодействия нескольких факторов: гепатотоксичный потенциал ЛС, генетическая предрасположенность пациента, преморбидный фон и факторы внешней среды. В таблице 2 представлены основные факторы риска развития ЛПП.

Необходимо понимать, что оценка факторов риска ЛПП должна быть персонифицирована, с учетом механизма действия конкретных ЛС и исходного состояния пациента. Общим фактором риска развития ЛПП для всех

Таблица 2

Факторы риска развития лекарственных поражений печени (по Ortega-Alonso A. и др., 2016)

<p>Генетические:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HLA аллели; • полиморфизм генов; • митохондриальные дисфункции
<p>Особенности (свойства) лекарственных препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • лиофильность; • доза; • длительность применения; • химическая структура; • молекулярный вес
<p>Факторы хозяина:</p> <ul style="list-style-type: none"> • раса/этнос; • возраст, пол; • образ жизни; • коморбидный фон; • предшествующие заболевания печени; • применение нескольких препаратов; • состояние микробиома; • ко-инфекция вирусами гепатита В, С, иммунодефицита человека
<p>Метаболические факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • синтез реактивных метаболитов; • повреждение путей транспорта и выведения лекарственного средства; • нарушения детоксикации; • истощение системы глутатиона; • употребление алкоголя; • недоедание

групп ЛС признана высокая доза лекарственных препаратов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Учитывая, что ЛПП имеют несколько фенотипов и представляют собой неоднородную группу, каждому врачу следует всегда рассматривать возможность лекарственных поражений печени у больных с необъяснимой острой или хронической патологией печени. Именно поэтому врачебная настороженность должна появляться при возникновении вновь или усилении интенсивности следующих жалоб:

- утомляемость и слабость, повышение температуры тела;
- отсутствие или снижение аппетита;
- потеря массы тела, тошнота, рвота, абдоминальная боль, чаще в верхнем квадранте живота;
- зуд, расчесы, кожная сыпь;
- желтуха (изменения цвета кожи и слизистых оболочек, кала, мочи);

- кровотечения, кровоточивость десен;
- увеличение объема живота из-за асцита.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ЛПП включает следующие позиции:

- оценка интервала между началом приема ЛС и развитием поражения печени;
- клинические симптомы;
- длительность и течение периода восстановления;
- оценка конкретных факторов риска;
- исключение других причин поражения печени;
- учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛС.

Дополнительными (но не всегда доступными) позициями при постановке диагноза могут быть:

- реакция на повторное назначение ЛС;
- биопсия печени.

Диагностика ЛПП базируется в первую очередь на лабораторных исследованиях, учитывая, что ЛПП часто может протекать бессимптомно [1].

К лабораторным критериям ЛПП можно отнести:

- а) бессимптомное повышение активности АЛТ или АСТ $\geq 5 \times$ ВПН;
- б) повышение активности щелочной фосфатазы $\geq 2 \times$ ВПН;
- в) повышение уровня общего билирубина $> 2 \times$ ВПН в сочетании с любым повышением других печеночных тестов;
- г) повышение активности АСТ или АЛТ $< 5 \times$ ВПН в сочетании с симптомами.

Следовательно, повышение активности АЛТ (АСТ) от 2 до $5 \times$ ВПН может рассматриваться как повреждение печени.

Для выявления риска летального ЛПП следует использовать закон Хая, который состоит из трех частей:

- а) трехкратное или более превышение ВПН активности АЛТ или АСТ;
- б) превышение более чем в 2 раза ВПН общего билирубина сыворотки, без признаков застоя желчи (определяется как менее чем двукратное превышение ВПН ЩФ);
- в) отсутствие других причин подобной комбинации повышенной активности аминотрансфераз и общего билирубина сыворотки: вирусного гепатита, алкоголизма, ишемии, ранее выявленного заболевания печени.

Для ряда особых фенотипов ЛПП (таких как поражение метотрексатом) оценка биохимических маркеров поражения печени не отражает наличия и выраженности повреждения печени. Серологические и молекулярно-генетические методы используются для дифференциации с инфекционными процессами, аутоиммунными заболеваниями печени, некоторыми болезнями накопления.

Визуализирующие исследования при ЛПП в большей степени направлены на дифференциальную диагностику с другими видами заболеваний. Они особенно показаны лицам с холестатическим типом поражения, поскольку в этом случае требуется прежде всего исключение патологии желчных путей и инфильтративных процессов. Ультразвуковое исследование брюшной полости является процедурой первой линии. В зависимости от направления диагностического поиска может выполняться компьютерная или магнитно-резонансная томография, доплерография сосудов печени и другие методики. Выявление сосудистых изменений или фокальной нодулярной гиперплазии в печени является основанием для врача тщательно собрать лекарственный анамнез относительно применения ДП-содержащих эстрогены, гестагены или анаболические стероиды.

Биопсия печени не является обязательным исследованием для постановки диагноза ЛПП. Рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG, 2014) определяют ситуации, когда выполнение биопсии печени должно рассматриваться:

- продолжающееся нарастание лабораторных печеночных показателей и признаки ухудшения функции печени, несмотря на отмену подозреваемого ЛС;
- отсутствие снижения активности АЛТ на 50% и более через 30–60 дней (при гепатоцеллюлярном повреждении) либо ЩФ на 50% и более от пикового уровня через 180 дней (при холестатическом повреждении), несмотря на отмену подозреваемого ЛС;
- в случаях, когда планируется дальнейшее использование или повторное назначение ЛС, вызвавшего поражение печени;
- сохранение изменений лабораторных показателей состояния печени более 180 дней для оценки наличия хронического заболевания печени или хронического ЛПП.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ЛПП по сути является диагнозом исключения и требует проведения всего спектра

исследований, направленных на дифференциацию с другими видами заболеваний. Так, при подозрении на гепатоцеллюлярное или смешанное ЛПП необходимо исключить:

- острые инфекции вирусами гепатитов (А, В, С, D и E);
- аутоиммунный гепатит (АИГ);
- острые инфекции цитомегаловирусом, вирусами Эпштейна–Барр и простого герпеса (при исключении классических вирусных гепатитов либо при таких признаках, как атипичный лимфоцитоз и лимфаденопатия);
- болезнь Вильсона;
- синдром Бадда–Киари.

У лиц с подозрением на холестатическое ЛПП требуется исключить патологию желчевыводящих путей:

- желчекаменную болезнь с билиарной обструкцией;
- первичный билиарный цирроз (холангит);
- склерозирующие холангиты;
- онкологические и другие инфильтративные процессы.

Основной спектр обследований, которые могут быть использованы при подозрении на различные гепатобилиарные заболевания, указан в таблице 3.

ЛЕЧЕНИЕ

Первым шагом в лечении ЛПП является прекращение введения препарата, вызвавшего поражение печени. Ведение пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести ЛПП возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП, развитием печеночно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой (рвота, обезвоживание, кровотечения, наличие признаков печеночной энцефалопатии).

Показания для обязательной отмены ЛС, вызвавшего ЛПП:

- активность АЛТ или АСТ сыворотки >8 ВГН;
- активность АЛТ или АСТ >5 ВГН в течение 2 недель и более;
- активность АЛТ или АСТ >3 ВГН, билирубин >2 ВГН или МНО $>1,5$;
- активность АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с постепенно прогрессирующей слабостью, усталостью, симптомами желудочно-кишечной диспепсии и/или эозинофилией ($>5\%$).

В настоящее время не существует универсальных антидотов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых ЛПП.

Таблица 3

Основные используемые методы при дифференциальной диагностике лекарственных поражений печени

Спектр дифференциальной диагностики	Основные диагностические методы
Острый вирусный гепатит	анти-HAV-IgM, анти-HCV, HCV-PHK, HBsAg, анти-HDV, HBV-ДНК, анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-PHK; анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG; анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG, анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG; анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG
Аутоиммунный гепатит	Общий белок и белковые фракции, иммуноглобулин G, АНФ, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA
Болезнь Вильсона	Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди, осмотр офтальмолога, невропатолога
Синдром Бадда–Киари	Цветная доплеровская сонография, КТ (МР)-ангиография
Первичный билиарный цирроз (холангит)	АНФ, АМА
Первичный склерозирующий холангит	МР-холангиография
Желчнокаменная болезнь	Ультрасонография брюшной полости, МР (КТ)-холангиография, эндоскопическая ретроградная холангиография
Онкологические процессы	Ультрасонография брюшной полости, МР-томография (КТ) и холангиография

Примечание: АМА — антимитохондриальные антитела; АНФ — антинуклеарный фактор; анти-LKM-1 — антитела к почечно-печеночным микросомам тип 1; анти-SLA — антитела к растворимому печеночному антигену; анти-SMA — антитела к гладким мышцам; КТ — компьютерная томография; МР — магнитно-резонансный; CMV — цитомегаловирус; EBV — вируса Эпштейн–Барр; HSV — вирус простого герпеса; HEV — вирус гепатита E; HAV — вирус гепатита A; HBV — вирус гепатита B; HCV — вирус гепатита C; HDV — вирус гепатита D; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита B; VZV — вирус Varicellazoster (ветряной оспы).

Это связано с разнообразием этиологических агентов и их механизмом действия. Немногие ЛПП, вызванные некоторыми определенными препаратами, имеют специфическое лечение.

- N-ацетил L-цистеин — единственный доказанный антидот при ЛПП, вызванном передозировкой парацетамола. Применяют две схемы назначения препарата:
 - 1) пероральный 72-часовой режим: насыщающая доза 140 мг/кг, далее 70 мг/кг каждые 4 часа (до 72 ч);
 - 2) внутривенный 21-часовой режим: насыщающая доза в виде инфузии 150 мг/кг в течение 1 ч, далее 50 мг/кг в течение 4 ч, затем 100 мг/кг в течение 16 ч.
- L-карнитин — улучшает выживаемость пациентов с тяжелой формой ЛПП, вызванной вальпроатом.
- Холестирамин (не зарегистрирован в РФ) — показан при развитии ЛПП на фоне приема лефлуномида, применяется в среднем в течение 11 дней по 8 г × 3 раза в день.
- Глюкокортикостероиды — применяются при аутоиммуноподобном варианте ЛПП, которое чаще всего наблюдается при применении препаратов класса анти-ФНОα. Рекомендуемая доза: 20–40 мг преднизолона в день с последующим постепенным снижением дозы после нормализации биохимических показателей в течение 6 мес. Для терапии ЛПП у онкологических больных в каждом случае рассматривается схема назначения преднизолона, регламентируемая специальными протоколами.
- Ремаксол — используется для профилактического применения при использовании некоторых противоопухолевых препаратов: доцетаксел, эрлотиниб, гемцитабин, иматиниб, иринотекан, паклитаксел, сорафениб, топотекан, винорелбин и др. Схемы назначения следующие:
 - для профилактики ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки не менее 4 инфузий;
 - для лечения ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 2 раза в сутки не менее четырех дней после каждого курса полихимиотерапии.

Для профилактики и лечения ЛПП, индуцированных противотуберкулезными препаратами, рекомендована следующая схема назначения ремаксола: 400 мл внутривенно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

- Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAMe) — применяется для профилактики и лечения ЛПП, вызванных проведением химиотерапии. Рекомендуемая схема назначения:
 - 1-й этап — 800 мг в сутки внутривенно в течение 2 недель;
 - 2-й этап — 800–1600 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4 недель (если используется доза 400 мг в одной таблетке) или 1000–1500 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4 недель (если используется доза 500 мг в одной таблетке).
- Бициклол — применяется при ЛПП, вызванных ацетаминофеном, D-галактозаминоном, статинами, противоопухолевыми и противотуберкулезными препаратами. Режим применения: 25 мг 3 раза в сутки в течение курса химиотерапии.
- Урсодезоксихолевая кислота — применяется при холестатических вариантах ЛПП в дозе 13–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений холестаза.
- Эссенциальные фосфолипиды — внутривенное введение от 500 до 1000 мг в течение 7–10 дней с последующим переходом на прием внутрь в дозе 1800 мг/сутки, разделенной на 3 приема. Длительность определяется выраженностью цитолитического синдрома и составляет от 4 до 12 недель. Возможно изначальное назначение препарата внутрь. Рекомендован при ЛПП, развившихся в первую половину беременности, когда другие препараты противопоказаны.

ПРОФИЛАКТИКА

Основные действия врача, направленные на профилактику ЛПП, заключаются в:

- проведении тщательного сбора лекарственного анамнеза до назначения медикаментозной терапии;
- идентификации в индивидуальном порядке факторов риска назначения ЛС у конкретных пациентов;
- исключении полипрагмазии с целью уменьшения межлекарственных взаимодействий;
- проведении мониторинга лабораторных показателей при назначении потенциально гепатотоксичных препаратов;
- применении, по возможности, препаратов с высоким профилем безопасности.

ИНФОРМИРОВАНИЕ О ВЫЯВЛЕННОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

В действующем Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. (с последующими изменениями и дополнениями) указано, что «лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников <...> и их защиты от применения таких лекарственных препаратов». Субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в установленном порядке сведения о нежелательных реакциях на ЛС. Для сообщения о нежелательной реакции принята форма «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», которая доступна на сайте Росздравнадзора <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/faq/25>. Заполненные формы следует направлять по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Иванова С.В., Кулева С.А., Гумбатова Э.Д., Белогурова М.Б. Желудочно-кишечные осложнения противоопухолевого лечения, проведенного в детском возрасте. Педиатр. 2015; 6(4): 56–61. DOI: 10.17816/PED6456-61.

3. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К. и др. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29(1): 101–31. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
4. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174(2): 29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2013. (in Russian)
2. Ivanova S.V., Kuleva S.A., Gumbatova E.D., Belogurova M.B. Zheludochno-kishechnye oslozhneniya protivopuholevogo lecheniya, provedennogo v detском возрасте. [Gastrointestinal complications of anticancer treatment given in childhood]. Pediatr. 2015; 6(4): 56–61. DOI: 10.17816/PED6456-61 (in Russian)
3. Ivashkin V.T., Baranovskij A.Yu., Rajhel'son K.L., Pal'gova L.K. i dr. Lekarstvennye porazheniya pecheni. [Medicinal liver damage]. Klinicheskie rekomendacii dlya vrachej. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29(1): 101–31. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>. (in Russian)
4. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V. i dr. Lekarstvennye porazheniya pecheni (LPP) u vzroslykh. [Medicinal liver damage (DIL) in adults]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 174(2): 29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54. (in Russian)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

© Николай Мильевич Аничков¹, Наталья Владимировна Барышникова^{2, 3}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

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

² Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12А

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Наталья Владимировна Барышникова — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Поступила: 04.04.2021

Одобрена: 18.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации по диагностике и лечению хронического гастрита созданы на основе новейших данных об этиологии, патогенезе и клинической картине данного заболевания с учетом опыта международных и российских терапевтических школ. Практические рекомендации разработаны для врачей, работающих 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 Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Научного общества гастроэнтерологов России, а также с использованием материалов V Маастрихтского соглашения «Management of Helicobacter pylori infection» и Киотского консенсуса «Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis». Рекомендации утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический гастрит; диагностика, лечение; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS TO DIAGNOSE AND TREAT CHRONIC GASTRITIS

© Nikolay M. Anichkov¹, Natalia V. Baryshnikova^{2, 3}

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

² Institute for Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, st. Academician Pavlova, 12A

³ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Natalia V. Baryshnikova — MD, PhD, Associate Professor of internal diseases department of stomatological faculty. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Received: 04.04.2021

Revised: 17.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. Practical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic gastritis are based on the latest data on the etiology, pathogenesis and clinical picture of this disease, taking into the experience of international and Russian therapeutic schools. Practical recommendations are developed for doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg, and are intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations are developed on the basis of the Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, as well as using the materials of the V Maastricht Consensus “Management of Helicobacter pylori infection” and Kyoto consensus «Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis». Recommendations were approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: chronic gastritis, diagnosis, treatment, practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хронический гастрит — это хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, проявляющееся ее клеточной инфильтрацией, нарушением физиологической регенерации и вследствие этого атрофией железистого эпителия, кишечной метаплазией, расстройством секреторной, моторной и нередко инкреторной функции желудка [2–6].

КОД ПО МКБ-10

K29 Гастрит и дуоденит

K29.3 Хронический поверхностный гастрит

K29.4 Хронический атрофический гастрит

K29.5 Хронический гастрит неуточненный

Хронический гастрит:

– антральный

– фундальный

K29.6 Другие гастриты

– Гастрит гипертрофический гигантский

– Гранулематозный гастрит

– Болезнь Менетрие

K29.7 Гастрит неуточненный

ЭТИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Существует множество причин развития хронического гастрита, к которым относятся в первую очередь нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка и инфекцией *H. pylori*. Кроме того, по причинам хронические гастриты разделяются на экзогенные и эндогенные. Экзогенные гастриты развиваются на фоне погрешностей в питании, пищевых токсикоинфекций, раздражающего действия некоторых лекарств (салицилаты, бутадион, бромиды, наперстянка, антибиотики, сульфаниламиды), пищевой аллергии (на землянику, грибы и др.) и т.д. Эндогенные гастриты в зависимости от причины возникновения подразделяются на нервно-рефлекторные (патологическое рефлекторное воздействие других пораженных органов — кишечника, желчного пузыря, поджелудочной железы), гастрит, связанный с нарушениями вегетативной нервной системы и патологией эндокринных органов (гипофиз, надпочечники, щитовидная железа), гематогенный гастрит (при хронических инфекциях, нарушениях обмена веществ), гипоксемический гастрит (на фоне уменьшения кровотока в слизистой оболочке желудка, на-

пример, при ишемической болезни сердца и сосудов).

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Патогенез хронического гастрита связан с развитием воспаления в слизистой оболочке желудка, что при инвазии инфекции *H. pylori* может трансформироваться в атрофию, метаплазию, дисплазию и неоплазию согласно каскаду Корреа (рис. 1).

Патогенез развития изменений связан в первую очередь с нарушением равновесия между факторами защиты и агрессии в слизистой оболочке желудка, что приводит к формированию не только воспалительного процесса, но в последующем и к дисметаболическим, дисрегенераторным, дистрофическим и атрофическим процессам в слизистой оболочке желудка, которые в итоге приводят к функциональной недостаточности органа.

Хронический гастрит — диагноз морфологический, поэтому крайне важным является проведение гистологического исследования для оценки состояния слизистой оболочки желудка. Наиболее частные морфологические изменения при хроническом гастрите представлены в таблице 1.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Различных классификаций хронического гастрита достаточно много. Рассмотрим часть из них, которые помогут в формулировке диагноза и понимании патогенеза заболевания.

По этиологии:

- тип А (аутоиммунный) — фундальный гастрит; воспаление вызвано образованием аутоантител к париетальным клеткам, H^+K^+ -АТФазе париетальных клеток и внутреннему фактору Кастла, характеризуется высоким уровнем гастрина в крови и преимущественным поражением тела желудка с развитием атрофии; часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями;
- тип В (бактериальный) — антральный гастрит, связанный с обсеменением слизистой оболочки желудка бактериями *Helicobacter pylori*;
- тип С (химический) — развивается вследствие заброса желчи в желудок при дуоденогастральном рефлюксе (рефлюкс-гастрит) или воздействия на слизистую оболочку некоторых лекарственных средств (чаще всего нестероидных про-

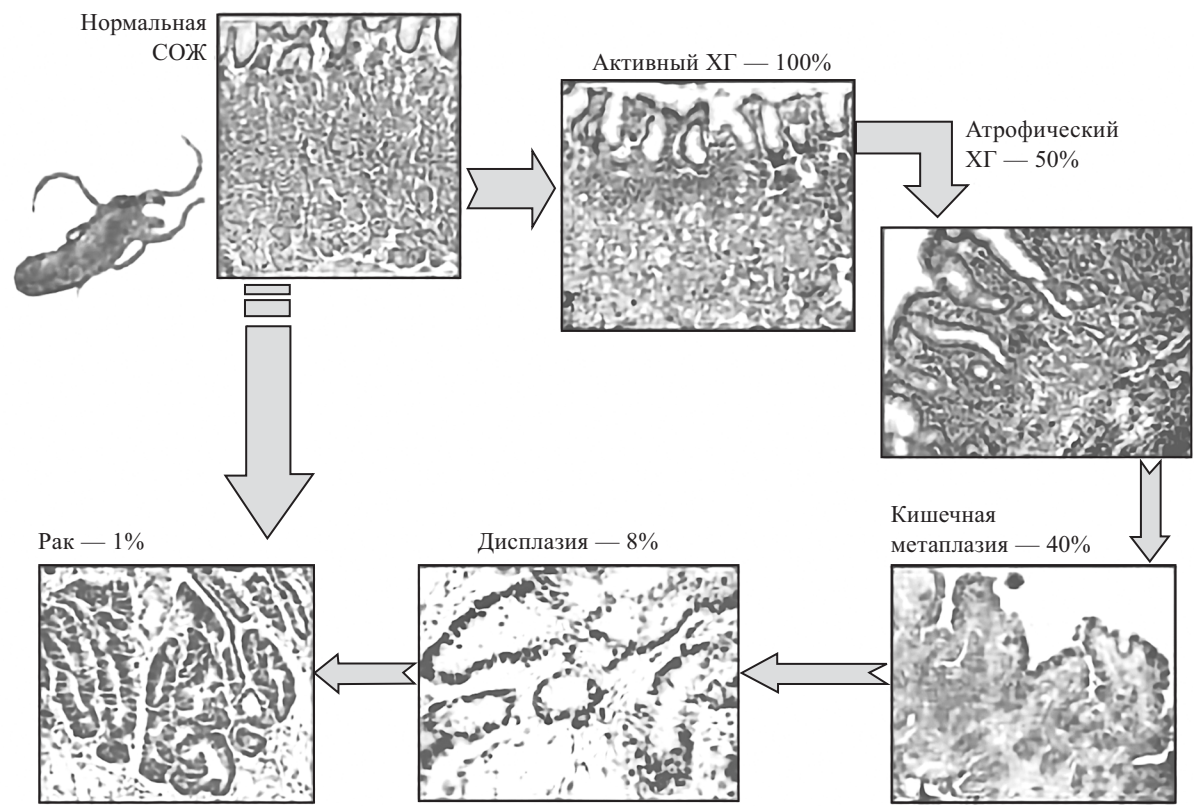


Рис. 1. Каскад Корреа — изменения слизистой оболочки желудка при инвазии *H. pylori*. СОЖ — слизистая оболочка желудка; ХГ — хронический гастрит

Таблица 1

Морфологические изменения при хроническом гастрите

Показатели			Степень выраженности признака		
ХРОНИЗАЦИЯ	Лимфогистиоцитарная инфильтрация		Слабая	Умеренная	Выраженная
	Фиброз	Диффузный	Слабая	Умеренная	Выраженная
		Очаговый	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Атрофия		Слабая	Умеренная	Выраженная
	Фовеолярная гиперплазия (дисплазия)		Слабая	Умеренная	Выраженная
	Кишечная метаплазия	Полная	Слабая	Умеренная	Выраженная
		Неполная	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Гиперсекреция		Слабая	Умеренная	Выраженная
ОБОСТ- РЕНИЕ	Отек		Слабая	Умеренная	Выраженная
	Кровоизлияния		Очаговые	Распространенные	Обширные
	Лейкоцитарная инфильтрация		Слабая	Умеренная	Выраженная
	Микроэрозии		Очаговые	Субтотальные	Тотальные
Степень обсемененности <i>Helicobacter pylori</i> : окраска по Романовскому–Гимзе			Слабая	Умеренная	Выраженная

тивовоспалительных средств (НПВС)) или химических веществ.
Существуют также смешанные (АВ, АС) и дополнительные (лекарственный, алкогольный и др.) типы хронического гастрита.

ИЛИ
• первичный (экзогенный);
• вторичный (эндогенный);
По морфологическому признаку:
• поверхностный гастрит;

- гастрит с поражением желез без атрофии;
- атрофический гастрит (умеренный и выраженный, с перестройкой по кишечному типу);
- гипертрофический гастрит;
- особые формы гастритов (полипозный, ригидный гипертрофический, лимфоцитарный и др.).

По локализации:

- распространенный (мультифокальный, или пангастрит);
- ограниченный (антральный или фундальный).

По функциональному признаку:

- с нормальной (или повышенной) секрецией;
- с секреторной недостаточностью (умеренной или выраженной).

По клиническим признакам:

- фаза обострения;
- фаза ремиссии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

В клинической картине заболевания присутствуют местные проявления: боль в эпигастральной области и диспепсия, а также общие проявления хронического заболевания. Болевой абдоминальный синдром при хроническом гастрите характеризуется появлением боли и дискомфорта в эпигастрии натощак или при возникновении больших перерывов между приемами пищи, боли ноющие, заедаемые. Диспепсия проявляется тяжестью и чувством давления, переполнения в эпигастрии, появляющемся или усиливающимся во время еды или вскоре после еды, отрыжкой, срыгиванием, тошнотой, неприятным привкусом во рту, чувством жжения в эпигастрии, нередко изжогой, которая говорит о нарушении эвакуации из желудка и забросе желудочного содержимого в пищевод. При хроническом гастрите тела желудка проявления встречаются нечасто и сводятся преимущественно к тяжести в эпигастральной области, возникающей во время или вскоре после еды. У больных с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом, длительное время протекающим с повышением секреторной функции желудка, могут появиться язвенноподобные симптомы, свидетельствующие о возможном развитии тяжелого эрозивного поражения слизистой оболочки желудка, а также признаки «кишечной» диспепсии в виде расстройств дефекации. Часто они носят эпизодический характер и нередко становятся основой

для формирования синдрома раздраженного кишечника (желудочно-тонкокишечный, желудочно-толстокишечный рефлекс). К общим проявлениям хронического гастрита относятся слабость, раздражительность, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы — кардиалгия, аритмия; у пациентов с атрофическим хроническим гастритом может развиваться симптомокомплекс, схожий с демпинг-синдромом (внезапная слабость, бледность, потливость, сонливость, возникающие вскоре после еды), иногда сочетающихся с расстройствами кишечника, с императивным позывом к стулу; у пациентов с хроническим гастритом тела желудка и развитием В₁₂-дефицитной анемии появляются слабость, повышенная утомляемость, сонливость, наблюдается снижение жизненного тонуса и утрата интереса к жизни; возникают боли и жжение во рту, языке, симметричные парестезии в нижних и верхних конечностях.

Существует отдельная категория симптомов, которые называются симптомами тревоги. К ним относятся дисфагия, рвота с кровью, мелена, гематохезия (алая кровь в кале), необъяснимая потеря массы тела, длительное повышение температуры, дебют заболевания у лиц старше 60 лет. При выявлении этих признаков необходимо расширенное обследование для исключения тяжелой органической патологии желудочно-кишечного тракта, в том числе онкопатологии.

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Диагностика хронического гастрита основывается на оценке жалоб (характерные жалобы), данных анамнеза (выявление язвенной болезни в анамнезе), данных объективного осмотра (обнаружение болезненности при пальпации в эпигастральной области), результатов лабораторного и инструментального обследования.

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клинический анализ крови для выявления анемии, повышенной СОЭ, лейкоцитоза.
2. Биохимический анализ с определением концентрация общего белка, альбумина, уровня холестерина, глюкозы, билирубина, железа, активности трансаминаз, амилазы и липазы.
3. Анализ кала на скрытую кровь.

4. Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) — основной метод верификации диагноза, с помощью которого:
 - определяется локализация и степень патологического процесса (отсутствие или наличие эрозий, атрофии);
 - проводится взятие биоптатов из измененных участков слизистой оболочки желудка для гистологического исследования;
 - определяется кислотность желудочного сока.
5. Верификация наличия инфекции *H. pylori* проводится с помощью инвазивных методов — быстрый уреазный тест, гистологическое исследование, молекулярно-генетическое исследование) и другие методы, и/или неинвазивных методов — дыхательные тесты, определение антител IgG к HP в крови, определение антигена HP в кале.
6. Дополнительно для неинвазивной диагностики атрофии слизистой оболочки желудка исследуется уровень гастрина-17, пепсиногена I, II в сыворотке крови. Также оценка этих показателей важна для постановки диагноза аутоиммунного гастрита в сочетании с определением антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Кастла.
7. Дополнительно для диагностики осложнений и сопутствующей патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы проводится рентгенологическое исследование желудка, суточная рН-метрия, УЗИ и КТ органов брюшной полости.
8. Гистологическое исследование (см. подробно раздел «Гистологическая диагностика хронического гастрита»).
9. Диагностика особых форм гастритов основывается на результатах множественного гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка.

Примеры формулировки диагноза:

Хронический поверхностный гастрит антрального отдела желудка, *Helicobacter pylori*-ассоциированный, обострение. Гиперхлоргидрия.

Хронический атрофический пангастрит, *Helicobacter pylori*-ассоциированный, с кишечной метаплазией, ремиссия. Гипохлоргидрия.

Гистологическая диагностика хронического гастрита

Хронический гастрит — диагноз морфологический, следовательно, взятие биоптатов слизистой оболочки желудка для гистологического исследования является важным моментом постановки диагноза. Согласно международным рекомендациям, необходимо взятие 4–5 биоптатов: 1, 2 — большая и малая кривизна антрального отдела желудка; 3 — угол желудка (опционально); 4, 5 — большая и малая кривизна (или передняя и задняя стенка) тела желудка. При невозможности выполнения биопсии допускается (согласно положению 12 Киотского соглашения) диагностировать атрофию слизистой оболочки и кишечную метаплазию в желудке с помощью эндоскопии высокого разрешения после соответствующей подготовки. Гистологическое исследование биоптатов проводится с указанием наличия и выраженности следующих показателей: воспалительная инфильтрация (лейкоцитарная и лимфоцитарная), атрофия с указанием стадии, кишечная метаплазия, дисплазия, неоплазия, обсеменение *H. pylori*, отек, микроэрозии, фиброз, гранулемы, эозинофилия (табл. 1).

Развитие патологических изменений слизистой оболочки желудка оценивается по системе OLGA — Operative Link on Gastritis Assessment (система для оценки изменений при гастрите) (рис. 2).

По гистологическим признакам выраженности воспаления и атрофии в антральном отделе и угле желудка (3 биоптата) и теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей — степени и стадии хронического гастрита (табл. 2, 3). Под степенью гастрита подразумевается выраженность суммарной воспалительной инфильтрации (нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), под стадией — выраженность атрофии.

Эта система дает достаточно полную характеристику гастрита и отражает его динамику. С учетом того, что риск рака тем выше, чем более выражена атрофия и чем больше объем поражения, пациентов с III и IV стадиями атрофии относят к группе высокого риска развития рака желудка. Как уже было сказано выше, в случае инвазии инфекции *Helicobacter pylori* и в отсутствие лечения происходит каскад морфологических изменений слизистой оболочки желудка (каскад Корреа, см. рис. 1) от воспаления и атрофии через метаплазию до развития дисплазии и неоплазии, выявление которых при гистологическом

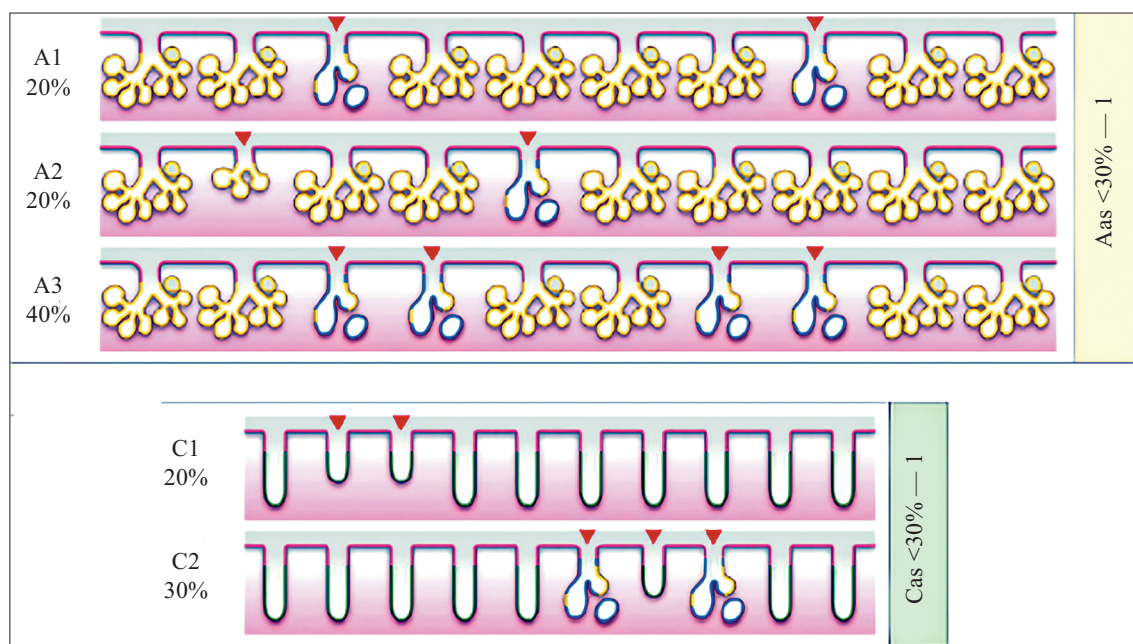


Рис. 2. Схема анализа выраженности атрофии по системе OLGA (А — антрум и угол желудка (биопаты 1–3), С — тело желудка (биопаты 4–5)). Выраженность атрофии оценивается по таблице с учетом данных по всем биопатам, относящимся к области исследования

Таблица 2

Интегральные показатели степени гастрита в системе OLGA

Антрум	Тело желудка			
	0	I	II	III
0	Степень 0	Степень I	Степень II	Степень II
I	Степень I	Степень II	Степень II	Степень III
II	Степень II	Степень II	Степень III	Степень IV
III	Степень II	Степень III	Степень IV	Степень IV

Таблица 3

Интегральные показатели стадии гастрита в системе OLGA

Антрум	Тело желудка			
	0	I	II	III
0	Стадия 0	Стадия I	Стадия II	Стадия II
I	Стадия I	Стадия II	Стадия II	Стадия III
II	Стадия II	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
III	Стадия II	Стадия III	Стадия IV	Стадия IV

исследовании диктует необходимость диспансерного наблюдения за пациентами, а также служит поводом для повышенной онконастороженности.

1. Атрофия — уменьшение количества желез слизистой оболочки желудка.

2. Метаплазия — частичное замещение желез слизистой оболочки желудка кишечным эпителием.

3. Дисплазия — эпителиальная пролиферация (интраэпителиальная неоплазия) — предраковое состояние слизистой оболочки желудка, которое характеризуется тремя основными признаками: клеточной атипией; нарушением дифференцировки клеток; дезорганизацией структуры слизистой оболочки. Выделяют интраэпителиальную неоплазию низкой степени (аденома/дисплазия низкой

степени, или слабая дисплазия) и интраэпителиальную неоплазию высокой степени (внутрислизистая или аденома/дисплазия высокой степени (тяжелая дисплазия)).

4. Неоплазия — собственно рак желудка с характерными морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка. Встречается в виде рака *in situ* (неинвазивный рак), а также как подозрение на инвазию, внутрислизистая карцинома (инвазия в собственную пластинку слизистой оболочки), карцинома с подслизистой инвазией.

5. Гистологическая характеристика отдельных вариантов особых форм гастритов:

- a. Аутоиммунный атрофический гастрит характеризуется развитием атрофии в результате повреждения антителами собственных (фундальных) желез, что приводит к их потере. В теле и дне желудка развивается прогрессивная атрофия главных и париетальных клеток с недостаточностью внутреннего фактора Кастла, что может приводить к пернициозной анемии.
- b. Атрофически-гиперпластический гастрит (мультифокальный атрофический гастрит с очаговыми гиперплазиями) характеризуется сочетанием участков атрофии с участками гиперплазий, возникающих из недифференцированных клеток генеративной зоны желудка (дно желудочковых ямок и шейка желез). Очаговую гиперплазию слизистой оболочки желудка в настоящее время рассматривают как «раннюю» форму полипа (доброкачественная опухоль железистой природы). Предраковым состоянием считаются аденоматозные полипы желудка, на их долю приходится 4% от всех форм полипов.
- c. Гипертрофический гастрит — утолщение слизистой оболочки желудка за счет клеточной гиперплазии собственной пластинки (интерстициальная форма), либо за счет гиперплазии желудочковых ямок и шейки желез (пролиферативная форма), либо же за счет гиперплазии самих желез (гландулярная форма). Крайней формой этого гастрита является гигантский гипертрофический гастрит (болезнь Менетрие, или «экссудативная гастропатия», или гастрит опухолевидный, или полиаденома стелющаяся и др.), который характеризуется наличием в слизистой оболочке желудка множественных или единичных аденом

и кист, вследствие чего ее складки приобретают резко утолщенный грубый вид, повышенной потерей белка с желудочным соком, гипопроteinемией (в тяжелых случаях).

- d. Полипозный гастрит характеризуется атрофией и дисрегенераторной гиперплазией слизистой оболочки желудка, ахлоргидрией. Типичной клинической картины не имеет. Полипозный гастрит дифференцируют от полипоза желудка; решающее значение имеют данные прицельной биопсии.
- e. Лимфоцитарный гастрит возникает на фоне аутоиммунного хронического гастрита тела желудка (или смешанного хронического пангастрита) и характеризуется многочисленными интраэпителиальными лимфоцитами, которые обнаруживаются среди клеток поверхностного эпителия (на 100 эпителиальных клеток фиксируется 30 лимфоцитов и более, в норме они не определяются). Патогенез этой формы гастрита до конца неясен. Полагают, что это особая иммунологическая реакция на НР, который в слизистой оболочке желудка не обнаруживается.
- f. Гранулематозный гастрит характеризуется наличием мелких гранул в собственной пластинке слизистой оболочки желудка на фоне поверхностного или атрофического гастрита. Чаще всего встречается при болезни Крона, саркоидозе, болезни Вегенера желудочной локализации. Аналогичную картину могут дать паразиты или инородные тела желудка.
- g. Эозинофильный гастрит возникает на фоне поверхностного или атрофического гастрита и характеризуется очаговыми и/или диффузными скоплениями эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. Этот гастрит встречается, как правило, при аллергических заболеваниях и аллергиях. Нередко в качестве причинного фактора выступают пищевые аллергены или паразиты.
- h. Ригидный (антральный) гастрит характеризуется выраженными глубокими воспалительно-рубцовыми изменениями преимущественно антрального отдела желудка, его деформацией и сужением. При рентгенологическом исследовании выявляется трубкообразное сужение

привратника, что представляет дифференциально-диагностические трудности с опухолью. Диагноз подтверждается гастрофиброскопией с прицельной биопсией и динамическим наблюдением за больным.

Дифференциальная диагностика

Необходимо проводить дифференциальную диагностику хронического гастрита с другими заболеваниями с симптомами диспепсии, в особенности с функциональной диспепсией (табл. 4).

В России гастроэнтерологи чаще используют термин «хронический гастрит».

В зарубежных странах (за исключением Японии) врачи общей практики и гастроэнтерологи диагнозом «хронический гастрит» не пользуются. Вместо него ставится диагноз «функциональная диспепсия», несмотря на то что почти у всех больных эндоскопически и гистологически выявляется картина хронического гастрита.

В Японии используется сочетание обоих диагнозов с указанием морфологической формы гастрита и клинического варианта функциональной диспепсии.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА [1-9]

Немедикаментозное лечение

Диетические рекомендации: показано применение химического, механического и термического ограничения в еде; дробное питание до 5–6 раз в сутки в течение 1 месяца, затем число приемов пищи уменьшается до

4 раз в сутки и через 2–3 месяца, при наступлении стойкой клинико-эндоскопической ремиссии, больной возвращается к обычной расширенной диете.

Медикаментозное лечение

Лечение пациентов с **хроническим гастритом, ассоциированными с *H. pylori***, проводится в соответствии с российскими и международными рекомендациями, подразумевающими уничтожение (эрадикацию) *H. pylori*.

Терапия первой линии

Одной из эффективных схем лечения является тройная терапия с добавлением препаратов висмута, что, по результатам зарубежных и отечественных научных исследований, позволяет преодолеть резистентность к кларитромицину и, следовательно, не требует предварительного определения чувствительности микроорганизма к кларитромицину.

1. Ингибитор протонной помпы (ИПП) в двойной дозе (40–80 мг) 2 раза в день 10–14 дней за 15–20 минут до еды.

2. Кларитромицин 500 мг 2 раза в день 10–14 дней после еды (или джозамицин 1000 мг 2 раза в день).

3. Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день 10–14 дней после еды.

4. Висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день за 30–45 минут до еды 28 дней.

Как альтернативный вариант эрадикационной терапии первой линии может быть назначена классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день)

Таблица 4

Сравнение представлений о хроническом гастрите и функциональной диспепсии

Хронический гастрит	Функциональная диспепсия
Морфологический диагноз. Его постановка определяет тактику наблюдения за больным с позиций значения хронического гастрита как предракового заболевания	Клинический симптомокомплекс, в патогенезе которого основную роль играют гиперсекреция соляной кислоты и нарушения гастродуоденальной моторики
Что дает клиницисту диагноз «хронический гастрит»? Своевременное выявление предраковых изменений слизистой оболочки желудка	Что дает клиницисту диагноз «функциональная диспепсия»? Правильное понимание природы диспепсических жалоб способствует оптимизации проводимого лечения и улучшению его результатов
Чего не дает клиницисту диагноз «хронический гастрит»? Не характеризует клиническую картину. Не дает информацию о том, с чем связаны имеющиеся у больного симптомы диспепсии. Не указывает, какими препаратами мы можем устранить у больного симптомы диспепсии	Чего не дает клиницисту диагноз «функциональная диспепсия»? Не оцениваются имеющиеся у больных функциональной диспепсией морфологические изменения слизистой оболочки желудка

в сочетании с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в день) и метронидазолом (500 мг 3 раза в день) или квадротерапия без висмута (сопутствующая терапия): ИПП (в стандартной дозе 2 раза в день), амоксициллин (1000 мг 2 раза в день), кларитромицин (500 мг 2 раза в день) и метронидазол (500 мг 3 раза в день) на 10–14 дней.

Возможна замена метронидазола на нифурател — препарат нитрофуранового ряда, показавший высокие результаты успешной эрадикации, особенно эффективен в отношении штаммов *H. pylori*, резистентных к метронидазолу.

Терапия второй линии

В случае неэффективности терапии первой применяется квадротерапия на основе висмута (если она не применялась ранее).

1. ИПП 20–40 мг 2 раза в день 10–14 дней за 15–20 минут до еды.
2. Висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день за 30–45 минут до еды 28 дней.
3. Тетрациклин 500 мг 4 раза в день 10–14 дней после еды.
4. Метронидазол 500 мг 3 раза в день после еды 10–14 дней (или нифурател 400 мг 2 раза в день).

ИЛИ

тройная терапия на основе левофлоксацина (строго по показаниям):

1. ИПП 20–40 мг 2 раза в день 10–14 дней за 15–20 минут до еды.
2. Левофлоксацин 500 мг 2 раза в день 10–14 дней после еды.
3. Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день 10–14 дней после еды.

Терапия третьей линии

Терапия третьей линии основывается на определении индивидуальной чувствительности НР к антибиотикам.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

У ОПРЕДЕЛЕННЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

1. Продолжение приема ИПП на 2–4 недели после завершения курса антибактериальных препаратов обосновано в случае язвы желудка и осложненной язвы и не рекомендовано в случае неосложненной язвы двенадцатиперстной кишки.

2. Возможно добавление в схемы эрадикационной терапии пробиотиков для снижения риска развития антибиотикоассоциированной диареи и повышения эффективности лечения

за счет действия пробиотических бактериоцинов.

3. При аллергии к препаратам пенициллинового ряда: классическая квадротерапия — ИПП в стандартной дозе, висмута трикалия дицитрат по 240 мг 2 раза в день, нифурател 400 мг 2 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день 14 дней, если эффективность 10-дневной терапии не доказана локальными исследованиями.

4. При атрофии слизистой оболочки желудка с ахлоргидрией, подтвержденной при внутрижелудочной pH-метрии: амоксициллин 1000 мг 2 раза в день в сочетании с кларитромицином 500 мг 2 раза в день или джозамицином 1000 мг 2 раза в день или нифурателем 400 мг 2 раза в день и висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день (или 240 мг 2 раза в день) продолжительностью 10–14 дней.

5. У гериатрических пациентов не требуется уменьшения доз лекарственных препаратов, если нет выраженной патологии печени и почек, однако в ряде исследований для этих больных была показана эффективность половинных доз антибактериальных препаратов.

6. При невозможности использования висмута трикалия дицитрата допустимо включение в схемы антихеликобактерной терапии ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в день. Цитопротективные свойства ребамипида позволяют рекомендовать его не только для проведения курса эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, но и для продолжения лечения, особенно при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки курсом 4–8 недель.

ПОВЫШЕНИЕ КОМПЛАЙЕНСА ПАЦИЕНТА

Приверженность пациентов к лечению, или комплаенс, рассматривают как важнейший фактор успеха эрадикационной терапии, тогда как низкий комплаенс может стать не только причиной неэффективности лечения, но и развития антибиотикорезистентности. Для формирования высокого комплаенса важно:

- 1) информировать пациента о необходимости приема всех препаратов;
- 2) наиболее подробно разобрать «сложные» схемы терапии;
- 3) информировать пациента о нежелательных явлениях.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Контроль эффективности эрадикации проводится с преимущественным использованием

неинвазивных методов диагностики (если нет необходимости в повторной фиброгастродуоденоскопии) через 1,5–2 месяца после окончания курса лечения. Критериями эффективности терапии инфекции *Helicobacter pylori* являются:

- клинико-эндоскопическая ремиссия заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, с исчезновением симптомов и восстановлением эндоскопической картины;
- отсутствие *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка при контрольном определении через 1,5–2 месяца после окончания курса эрадикационной терапии.

Лечение хронического гастрита, не ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*, включает в себя назначение различных препаратов в зависимости от:

- причины, вызвавшей гастрит;
- клинических проявлений;
- состояния слизистой оболочки желудка (наличие или отсутствие атрофии, метаплазии, эрозивно-язвенных изменений).

В качестве патогенетического и симптоматического лечения могут быть назначены антисекреторные препараты (антациды, ингибиторы протонной помпы, H_2 -блокаторы), прокинетики, препараты для коррекции нарушений микрофлоры, холеретики и препараты урсодезоксиколовой кислоты, цитопротекторы (препараты висмута, ребамипид) [5, 6].

В лечении рефлюкс-гастрита эффективным является использование препаратов урсодезоксиколовой кислоты в средней дозировке из расчета 250 мг на 25 кг массы тела в виде курсового лечения.

Лечение аутоиммунного гастрита должно быть комплексным и направленным на снижение воспалительных процессов, снятие острых симптомов, нормализацию работы внутренних органов, восстановление секреторной функции желудка. В рутинной практике чаще всего назначаются следующие лекарственные средства: для купирования абдоминальной боли и снятия спазмов — дротаверин, метацин, папаверин, бускопан, мебеверин; для активизации перистальтики желудка — мотилиум, итоприд; для восполнения дефицита соляной кислоты — пентагастрин, панзинорм, натуральный желудочный сок; для восстановления слизистой оболочки желудка — препараты висмута, ребамипид; для улучшения желудочной микрофлоры — преимущественно жидкие пробиотики.

Лечение особых форм гастритов проводится индивидуально с использованием в основном препаратов для симптоматической терапии, а также с обязательным привлечением хирургов для решения вопроса об оперативном вмешательстве.

ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Профилактикой обострений хронического гастрита может быть поддерживающая терапия антисекреторными препаратами в половинной дозе (в течение месяца) или терапией «по требованию», предусматривающей при появлении симптомов, характерных для обострения хронического гастрита, прием одного из антисекреторных препаратов (ИПП или H_2 -гистаминоблокаторы) в полной суточной дозе в течение 3 дней, а затем в половинной в течение трех недель. Показано также придерживаться диетических рекомендаций с исключением продуктов, способных оказать неблагоприятное действие на слизистую оболочку желудка, ограничение употребления алкоголя и отказ от курения.

ПРОГНОЗ

При своевременном лечении и отсутствии признаков атрофии высокой степени, метаплазии и дисплазии в слизистой оболочке желудка прогноз благоприятный. По мере усугубления поражения слизистой оболочки желудка прогноз в отношении риска развития рака желудка ухудшается.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

В случае эффективной терапии и отсутствия признаков атрофии слизистой оболочки желудка диспансеризация не требуется. В случае успешной эрадикации и наличии признаков атрофии, метаплазии или дисплазии слизистой оболочки желудка необходимо диспансерное наблюдение не реже 1 раза в год. Больным в любом случае также показано повторное обращение к врачу при появлении симптомов тревоги.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Володин Н.Н., Самсыгина Г.А. и др. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. М.: Литтерра; 2007.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнте-

- рологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(1): 55–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(1): 49–70.
 4. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. VI московские соглашения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 2(138): 3–21.
 5. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Функциональная диспепсия и хронический гастрит. Педиатр. 2018; 9(1): 77–83. DOI: 10.17816/PED9177-83.
 6. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб.: ИнформМед; 2011.
 7. Эйльбарт В., Галустян А., Акимов А. Распространенность геликобактерной инфекции у больных с заболеваниями гастродуоденальной зоны в Забайкальском крае. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 241–4.
 8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017; 66: 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
 9. Sugano K. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015; 64: 1–15. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
-
- ## REFERENCES
-
1. Baranov A.A., Volodin N.N., Samsygina G.A. i dr. Rational'naya farmakoterapiya detskih zabolevanij. [Rational pharmacotherapy of childhood diseases]. Moskva: Litterra Publ.; 2007. (in Russian).
 2. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh. [Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults]. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2018; 28(1): 55–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70. (in Russian).
 3. Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V. i dr. Diagnostika i lechenie yazvennoi bolezni u vzroslykh. [Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in adults]. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii, Rossiiskogo obshchestva kolorektal'nykh khirurgov i Rossiiskogo endoskopicheskogo obshchestva. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020; 30(1): 49–70. (in Russian).
 4. Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganieva D.I. i dr. VI natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimyykh i assotsiirovannykh s *Helicobacter pylori* zabolevaniy. [VI national guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases]. VI moskovskie soglasheniya. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 2(138): 3–21. (in Russian).
 5. Uspenskij Yu.P., Baryshnikova N.V. Funkcional'naya dispepsiya i hronicheskij gastrit. [Functional dyspepsia and chronic gastritis]. Pediatr. 2018; 9(1): 77–83. DOI: 10.17816/PED9177-83 (in Russian).
 6. Uspenskii Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Infektsiya *Helicobacter pylori* v klinicheskoi praktike. [Helicobacter pylori infection in clinical practice]. Sankt-Peterburg: InformMed Publ.; 2011. (in Russian).
 7. Ejlbart V., Galustyan A., Akimov A. Rasprostranennost' gelikobakternoj infekcii u bol'nyh s zabolevaniyami gastroduodenal'noj zony v Zabajkal'skom krae. [Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with diseases of the gastroduodenal zone in the Trans-Baikal Territory]. Medicina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 241–4 (in Russian).
 8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017; 66: 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
 9. Sugano K. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015; 64: 1–15. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

© *Лидия Павловна Хорошинина, Яна Вячеславовна Соусова*

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

Контактная информация: Яна Вячеславовна Соусова — ассистент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru

Поступила: 05.04.2021

Одобрена: 18.10.2021

Принята к печати: 17.11.2021

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с хроническим панкреатитом 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 Клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита, Клинических рекомендаций ACG-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита и Клинических рекомендаций Российской Федерации 2013–2017 гг. и утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический панкреатит; диагностика; лечение; стеаторея; эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография; заместительная терапия ферментами поджелудочной железы

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPEUTORS FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS

© *Lidiya P. Khoroshinina, Iana V. Sousova*

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

Contact information: Iana V. Sousova — Assistant of the Department Faculty Therapy named after professor V.A. Waldmana. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru

Received: 05.04.2021

Revised: 18.10.2021

Accepted: 17.11.2021

SUMMARY. Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with chronic pancreatitis with a focus on rational therapy and the peculiarities of the use of various groups of drugs for the conservative treatment of this disease, are recommended for use by doctors working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg, are intended for doctors therapists and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed on the basis of the approved Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis, the ACG-2020 Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis and the Clinical Guidelines of the Russian Federation 2013–2017. These practical recommendations were approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: chronic pancreatitis; diagnosis; treatment; steatorrhea; endoscopic retrograde cholangiopancreatography; pancreatic enzyme replacement therapy.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хронический панкреатит — это кислото-зависимое, полиэтиологическое, длительно текущее воспалительное заболевание, которое характеризуется структурными и/или функциональными необратимыми изменениями паренхимы и протоков поджелудочной железы, сохраняющимися несмотря на прекращенное действие этиологического фактора, вызывающими боль и/или приводящими к экзокринной и/или эндокринной недостаточности поджелудочной железы [1–8].

КОД ПО МКБ-10

K86.0 Хронический панкреатит алкогольной этиологии

K.86.1 Другие формы хронического панкреатита (инфекционный, непрерывно-рецидивирующий, возвратный)

K.86.2 Киста поджелудочной железы

K.86.3 Псевдокисты поджелудочной железы

K87.1 Поражение поджелудочной железы при болезнях, классифицированных в других рубриках: цитомегаловирусный панкреатит, паротитный панкреатит

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Среди всех заболеваний частота хронического панкреатита колеблется в пределах от 0,2 до 8,0%, наиболее часто встречается у людей среднего и пожилого возраста, составляя 34% от числа всех случаев хронического панкреатита. В настоящее время обострения хронического панкреатита занимают 3-е место в структуре острых заболеваний органов брюшной полости.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (Ивашкин В.Т. и др., 1990)

Единой классификации хронического панкреатита нет. Классификация В.Т. Ивашкина и соавт. (1990) основана на клинико-лабораторных показателях и инструментальных данных (УЗИ и КТ).

1. По этиологии: билиарнозависимый, алкогольный, дисметаболический (у пациентов с семейной гиперлипидемией), инфекционный (гепатит, паротит), идиопатический (неустановленной этиологии), неалкогольный

тропический панкреатит у больных с дефицитом белка и магния в пище.

2. По основным клиническим проявлениям: болевой, диспепсический, астеновегетативный, латентный, сочетанный.

3. По морфологии: интерстициально-отечный, паренхиматозный, фиброзно-склеротический (индуративный), гиперпластический (псевдотуморозный), кистозный.

4. По характеру клинического течения: редко рецидивирующий (обострения 1–2 раза в год), часто рецидивирующий (обострения 3–4 раза в год), с постоянно присутствующей симптоматикой хронического панкреатита.

5. По осложнениям: нарушение оттока желчи (билиарная гипертензия), воспалительные изменения, вызванные повреждающим действием панкреатических ферментов, — парапанкреатит, ферментативный холецистит, выпотной плеврит, ферментная пневмония, паранефрит, реактивный гепатит, абсцесс поджелудочной железы, киста поджелудочной железы, кишечные кровотечения; портальная гипертензия, возникающая при подпеченочной форме псевдотуморозного хронического панкреатита; эндогенные нарушения — гипогликемические состояния, панкреатогенный сахарный диабет.

ЭТИОЛОГИЯ

По частоте все причины развития хронического панкреатита разделяют на:

- частые — алкоголизм, заболевания желчевыводящих путей, идиопатический панкреатит, тропический панкреатит;
- достаточно частые — гиперлипидемии, хирургические операции, травма поджелудочной железы, ретроградная холангиопанкреатография, длительный и неконтролируемый прием лекарственных препаратов, язвенная болезнь, гиперпаратиреоз, удвоение панкреатического протока;
- редкие — опухоль, муковисцидоз, ишемия, васкулит, при том что ишемия поджелудочной железы у пожилых и старых людей не является редкой причиной.

Высокий риск развития хронического панкреатита отмечается при использовании диуретиков, азатиоприна, тетрациклина, L-аспарагиназы, цисплатина, эстрогенов, 6-меркаптопурина, сульфосалазина, сульфаниламидов; возможный риск — при приеме кортикостероидов, хлорталидона, метронидазола, нитрофуранов, препаратов кальция; потенциальный риск наблюдается при использовании индо-

метацина, рифампицина, изониазида, салицилатов, циклоспоринов.

Употребление алкоголя составляет 60–70% причин случаев развития хронического панкреатита. Курение имеет относительный риск развития хронического панкреатита, но вероятность развития заболевания повышается в зависимости от интенсивности курения.

Рецидивы билиарного панкреатита возникают при миграции мелких камней и микролитов, при этом наиболее опасными являются камни размером до 4 мм. Для развития билиарного хронического панкреатита часто характерна комбинация причин — например, у больных желчнокаменной болезнью выявляются опухоли большого дуоденального соска, язвенная болезнь и т.д.

Ишемический панкреатит часто возникает в пожилом и старческом возрасте и вызывается сдавлением чревного ствола, атеросклеротическим поражением сосудов, тромбозом, диабетической ангиопатией, увеличенными забрюшинными лимфатическими узлами, кистами поджелудочной железы, сдавлением питающих сосудов, увеличенной поджелудочной железой при псевдотуморозном панкреатите.

Высокий риск развития хронического панкреатита наблюдается у пациентов с гиперлипидемией, когда концентрация триглицеридов достигает ≥ 500 мг/дл. В основе такого поражения определяют токсическое действие свободных жирных кислот на ткань поджелудочной железы.

К развитию хронического аутоиммунного панкреатита I типа, который, возможно, является аутоиммунным заболеванием со специфически измененным иммунным ответом, приводит манифестирующее IgG4-ассоциированное поражение поджелудочной железы с частым вовлечением других органов-мишеней. Аутоиммунный хронический панкреатит II типа является самостоятельным заболеванием поджелудочной железы, характеризующимся гранулоцитарным эпителиальным повреждением.

Наследственный фактор способствует развитию наследственного панкреатита, например, в случае мутации гена катионического трипсиногена; у пациентов с идиопатическим панкреатитом отмечаются мутации гена регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR) и ингибитора трипсина (PSTI или SPINK1).

Травмы, наличие конкрементов, ложных кист и опухолей, приводящие к обструкции

протоков, вызывают развитие хронического обструктивного панкреатита.

ПАТОГЕНЕЗ

Развитие хронического панкреатита связано с механизмом действия трех факторов:

- 1) повышением давления в панкреатических протоках;
- 2) забросом дуоденального содержимого в панкреатические протоки;
- 3) непосредственным повреждением ацинарных клеток и эпителиоцитов протоков поджелудочной железы.

В основе патогенеза лежит преждевременная активация собственных ферментов поджелудочной железы: превращение трипсиногена в трипсин оказывает прямое повреждающее действие на ткань поджелудочной железы, приводя к ее аутолизу, что, в свою очередь, сопровождается развитием воспалительной реакции и, как следствие, развитию очагового фиброза с неравномерным, очаговым распределением в междольковом пространстве и разрушением паренхимы экзокринной части (расширением панкреатических протоков, гиперплазией и метаплазией протокового эпителия, формированием кист, разрастанием соединительной ткани, склерозированием всей поджелудочной железы).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В дебюте заболевания преобладает болевой абдоминальный синдром, через несколько лет возникают гипосекреторные явления с полифекалией, стеатореей, креатореей, с панкреатогенным поносом. Болевой синдром имеет приступообразный или постоянный характер, интенсивность его варьирует. Боль может локализоваться в правом, левом подреберье или в эпигастрии, иметь опоясывающий характер. Болевые ощущения усиливаются в положении больного лежа на спине, при наполнении желудка пищей. Боль изменяется в течение дня, усиливаясь к вечеру. Приступы боли могут иметь рецидивирующий характер, когда время приступа укорачивается, но его повторение возникает в сроки до 10 дней. Болевой приступ может протекать тяжело, но иметь эпизоды с безболевым периодом в течение 1–2 месяцев.

Диспепсический синдром проявляется желудочной и/или кишечной диспепсией. При появлении выраженной внешнесекреторной недостаточности органа возникает панкреатогенный понос с выделением обильных,

жирных, зловонных испражнений сероватого цвета, содержащих остатки непереваренной пищи, плохо смывающихся с поверхности унитаза.

Синдром мальдигестии и мальабсорбции лежит в основе недостаточности питания у больных с хроническим панкреатитом.

Синдром эндогенной недостаточности проявляется клинической картиной сахарного диабета с возможными гипогликемическими кризами перед манифестацией заболевания и возникает в случае поражения хвоста поджелудочной железы. Панкреатогенный сахарный диабет характеризуется более высоким по сравнению с 1-м и 2-м типом сахарного диабета риском развития гипогликемии и сниженной частотой кетоацидоза, частым формированием макро-, микроангиопатий, нефропатии, нейропатии и ретинопатии.

Холестатический синдром обнаруживается при появлении желтухи, кожного зуда, темной мочи, обесцвеченного кала, при этом отмечается повышенный уровень билирубина, щелочной фосфатазы и гамма-глутамин-транспептидазы.

Синдром воспаления характеризуется субфебрилитетом, появлением острофазовых биохимических показателей в анализе крови.

Астеновегетативный синдром и синдром нервно-психических расстройств развивается при обострении и в фазу ремиссии хронического панкреатита с быстрым нарастанием физического и психического истощения пациента.

Хронический панкреатит имеет различную клиническую картину в зависимости от длительности заболевания и морфологических изменений в органе. Интерстициально-отечный хронический панкреатит характеризуется небольшой длительностью заболевания, редкими, но бурными обострениями, которые по клиническим проявлениям и лабораторным данным напоминают клиническую картину острого панкреатита. Вне обострения пациенты жалоб не предъявляют, но употребление алкоголя, жирной и острой пищи провоцирует умеренные боли в эпигастриальной области, которые сохраняются несколько дней. Паренхиматозный (или рецидивирующий) панкреатит имеет значительную продолжительность заболевания, регулярное чередование периодов обострения и ремиссии, менее яркую клиническую картину, чем предыдущий клинический вариант. Сопровождается симптомами внешнесекреторной недостаточности поджелудочной

железы, которые легко поддаются медикаментозной коррекции. Фиброзно-склеротический хронический панкреатит возникает у пациентов с длительным анамнезом, характеризуется постоянством течения, нечеткими периодами обострений и ремиссий, сложностью купирования болевого синдрома, наличием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, признаков нарушенного пищеварения в тонкой кишке, наличием астеноневротических состояний. Гиперпластический (или псевдотуморозный) хронический панкреатит отмечается у больных с длительно текущим заболеванием, имеет выраженный болевой абдоминальный синдром, клинические проявления внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. При кистозном хроническом панкреатите образуются мелкие кисты диаметром до 15 мм и в момент формирования кисты возникает выраженный болевой синдром, повышение активности амилаз.

ОСЛОЖНЕНИЯ

К осложнениям хронического панкреатита относятся такие заболевания и состояния, как:

- 1) стойкий болевой абдоминальный синдром, не поддающийся медикаментозной терапии;
- 2) протоковая гипертензия поджелудочной железы, возникающая за счет вирсунголитиаза или стриктур протоков поджелудочной железы;
- 3) постнекротические кисты поджелудочной железы;
- 4) механическая желтуха, обусловленная компрессией холедоха;
- 5) портальная гипертензия, возникающая из-за сдавления области слияния воротной вены или из-за тромбоза селезеночной вены;
- 6) стойкое нарушение пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке;
- 7) ложная аневризма бассейна чревного ствола и верхней брыжеечной артерии.

Хронический панкреатит осложняется повреждающим действием панкреатических ферментов, вызывающих воспалительные изменения, такие как парапанкреатит, ферментативный холецистит, выпотной плеврит, ферментная пневмония, паранефрит, реактивный гепатит, абсцесс поджелудочной железы, киста поджелудочной железы. У больного с хроническим панкреатитом может развиваться

билиарная гипертензия, кишечное кровотечение, эндогенные нарушения — гипогликемические состояния, панкреатогенный сахарный диабет.

ДИАГНОСТИКА

АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Оценивается наличие этиологических факторов развития хронического панкреатита, характер болевого, диспепсического, воспалительного, астеноневротического синдромов, проявления внешне- и внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы. При осмотре пациента обращают внимание на болевые ощущения в соответствующих топографических точках, свидетельствующих о заинтересованности поджелудочной железы. Специфических признаков хронического панкреатита при объективном обследовании нет. У больного с хроническим панкреатитом может наблюдаться снижение массы тела. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки могут иметь грязно-серый оттенок, участки пигментации на лице и конечностях; четко отграниченные ярко-красные пятна на груди, животе, иногда в области спины (симптом «красных капелек»). Желтушная окраска кожных покровов наблюдается при преходящей или стойкой компрессии общего желчного протока; бледная кожа — при развитии В₁₂-дефицитной анемии, возникающей у 30–40% больных с хроническим панкреатитом. Язык может быть сухим, обложенным белым налетом, со сглаженными сосочками. При осмотре живота возможна атрофия подкожно-жировой клетчатки в зоне, соответствующей проекции поджелудочной железы по передней брюшной стенке (симптом Гротта); признаки метеоризма при присоединении кишечной диспепсии и/или гипотонии кишечника; признаки асцита. Особое значение имеют болевые ощущения в соответствующих топографических точках и зонах, свидетельствующие о поражении поджелудочной железы.

1. При воспалении головки поджелудочной железы отмечается болезненность:

- в зоне Шоффара — это правый верхний квадрант живота, кнутри от биссектрисы, разделяющей прямой угол, образованный двумя пересекающимися линиями: передней срединной линией живота и линией, проведенной перпендикулярно к ней через пупок;
- в точке Дежардена, которая располагается на границе средней и верхней трети

расстояния между пупком и правой реберной дугой по линии, мысленно проведенной от пупка к правой подмышечной впадине.

2. При вовлечении в процесс тела поджелудочной железы болезненность возникает:

- в зоне Губергрица–Скульского, которая симметрична зоне Шоффара;
- в точке Губергрица, расположенной на 5–6 см выше пупка по линии, соединяющей его с левой подмышечной ямкой.

3. При поражении хвоста поджелудочной железы болезненность возникает в зоне Мэйо–Робсона в левом реберно-позвоночном соединении.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводится общий анализ крови, общий анализ мочи, общий билирубин и его фракции, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, амилаза крови, липаза крови, копрограмма, сахар крови, кальций крови, общий белок и белковые фракции. По показаниям дополнительно исследуется коагулограмма, уровень глюкозы в крови после нагрузки ею.

В клиническом анализе крови определяют признаки воспаления: лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ и др., признаки В₁₂-дефицитной анемии. В биохимическом анализе крови наблюдается незначительное повышение уровня печеночных трансаминаз. Функциональные панкреатические тесты могут быть прямыми и косвенными. К прямым тестам относится секретинный тест. Тест проводят следующим образом: после введения секретина и забора дуоденального содержимого при проведении эндоскопии или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) определяют активность бикарбонатов и ферментов поджелудочной железы.

Косвенные тесты (табл. 1) имеют меньшую чувствительность и главным образом обнаруживают поздние стадии внешнесекреторной недостаточности.

Оценка эндокринной функции поджелудочной железы осуществляется при определении концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) и уровня глюкозы крови натощак, регистрируемого по результатам проведения нагрузочной пробы с глюкозой.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение ультразвукового исследования

УЗИ органов брюшной полости у больного с хроническим панкреатитом является обяза-

тельным и осуществляется дважды. При этом исследовании выявляют основные признаки заболевания — изменение экоструктуры, размеров и контуров органа, и дополнительные признаки — расширение протоковой системы, наличие кист и кальцификатов, дуодено- и гастростаз, синдром сдавления нижней полой вены (табл. 2).

Трансабдоминальное УЗИ

Этот метод позволяет подтвердить диагноз хронического панкреатита на поздней стадии заболевания, выявить кальцификацию в тканях поджелудочной железы и визуализировать внутрипротоковые кальциевые конкременты. Исследование рекомендовано только для подтверждения диагноза тяжелого течения хронического панкреатита с выраженными структурными изменениями, для первичного скрининга и исключения иных причин боли в животе, для наблюдения за пациентом с установленным диагнозом хронического панкреатита, при динамическом наблюдении за больным с псевдокистами поджелудочной железы.

Эндоскопическое УЗИ

Эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ) обнаруживает кисты, новообразования, конкременты и является методом выбора для диагностики хронического панкреатита при минимальных изменениях в поджелудочной железе. Метод наиболее чувствителен для обнаружения минимальных структурных изменений поджелудочной железы, связанных с хроническим панкреатитом.

Обзорная рентгенография органов брюшной полости

Метод выявляет камни в протоках и обызвествленные участки в ткани. Используется также рентгенконтрастное исследование с сернокислым барием для определения формы и положения органов, близко расположенных к поджелудочной железе.

Все другие инструментальные исследования проводят по показаниям.

Мультиспиральная компьютерная томография

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) является методом выбора

Таблица 1

Косвенные методы оценки экзокринной функции поджелудочной железы

<p><i>Вычисление коэффициента абсорбции жира:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• тест проводится на основе 3-суточного сбора кала при соблюдении в течение 5 дней диеты с высоким содержанием жира в отсутствие заместительной ферментной терапии;• в норме коэффициент абсорбции жира составляет не менее 92%
<p><i>Определение фекальной эластазы-1:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• определяется с использованием иммуноферментного метода;• исследование имеет низкую чувствительность при легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы;• исследование обладает низкой специфичностью при определенной патологии желудочно-кишечного тракта, не связанной с поджелудочной железой
<p><i>Определение панкреатической эластазы-1:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• выявляет первичную экзокринную недостаточность поджелудочной железы, что является показанием для пожизненной, высокодозной заместительной ферментной терапии. <p>Оценка полученных данных:</p> <ul style="list-style-type: none">• ≥ 200 мкг/г кала — норма;• 101–200 мкг/г кала — средняя или легкая степень первичной экзокринной недостаточности;• 0–100 мкг/г кала — тяжелая степень первичной экзокринной недостаточности. <ul style="list-style-type: none">• При невозможности исследования фекальной панкреатической эластазы-1 проводится копрологическое исследование с определением стеатореи, креатореи и амилореи
<p><i>¹³C-триглицеридный дыхательный тест:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• метод заключается в пероральном приеме С-меченого субстрата (смесь триглицеридов), который гидролизует в просвете кишки в степени, пропорциональной активности панкреатической липазы;• выдыхаемый углекислый газ определяется путем масс-спектрометрии или методом инфракрасной спектроскопии;• исследование имеет вариабельную чувствительность и специфичность
<p><i>Определение фекального химотрипсина:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• исследование имеет низкую чувствительность при легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы;• обладает низкой специфичностью при патологии желудочно-кишечного тракта, не связанной с поджелудочной железой

Таблица 2

Признаки хронического панкреатита при ультразвуковом исследовании.

Показатель	Изменения
Размер органа	Увеличение или уменьшение части/всего органа в динамике
Плотность ткани	Повышена, носит неомогенный характер, могут выявляться кисты, кальцификаты
Контур	Неровный, может быть нечетким в период обострения
Проток железы	Расширенный (диагностика с помощью КТ возможна, если диаметр протока >5 мм)
Желчные протоки	Расширены при увеличении головки поджелудочной железы
Двенадцатиперстная кишка	Сдавлена при увеличении головки поджелудочной железы
Селезеночная вена	Иногда тромбирована, в ряде случаев с увеличением селезенки
Другие признаки	Утолщение брюшины и почечной фасции вблизи поджелудочной железы. Атрофия ретроперитонеальной жировой клетчатки

для первичной диагностики хронического панкреатита. Для эффективного использования всех возможностей МСКТ, надежной диагностики отека, некроза, опухолей поджелудочной железы, имеет значение строгое соблюдение панкреатического протокола. Снижение интенсивности сигнала характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие. МСКТ с внутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза поджелудочной железы, т.е. отсутствие накопления контрастного вещества. МСКТ рекомендуется как наиболее эффективный метод определения локализации конкрементов и внутрипротоковых камней поджелудочной железы, а также для дифференциальной диагностики хронического панкреатита и опухолей поджелудочной железы при их размере >5 мм.

При отсутствии изменений на МСКТ рекомендовано проведение ЭУЗИ. При неосложненных формах хронического панкреатита диагностическая информация, полученная при проведении компьютерной томограммы, близка к полученной при УЗИ. Если развился рак поджелудочной железы, то на определенной стадии различается прорастание опухоли в соседние структуры.

Магнитно-резонансная томография

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) наличие хронического панкреатита подтверждается снижением интенсивности сигнала на T1WI при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение ее контрастности.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРПХГ) с использованием се-

кретина рекомендована как основной неинвазивный метод идентификации начальных морфологических изменений системы протоков поджелудочной железы, жидкостных стриктур, а также для оценки внешнесекреторного резерва поджелудочной железы. При стимуляции секретинном увеличивается абсолютный объем секрета поджелудочной железы, который заполняет все протоки и ветви поджелудочной железы, что позволяет обнаружить умеренные протоковые изменения в начальной стадии хронического панкреатита. Детальные диагностические критерии КТ, МРТ/МРХПГ представлены на рисунке 1.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) — это чувствительный тест для диагностики хронического панкреатита, позволяет определить расширение или стриктуры главного протока поджелудочной железы и его ветвей, а также выявлять ранние признаки хронического панкреатита. При проведении ЭРХПГ есть возможность проведения терапевтических манипуляций: расширение главного протока, извлечение камня и стентирование протока. Метод позволяет выявлять не только стеноз протока, структурные изменения мелких протоков, но и внутрипротоковые кальцинаты и белковые пробки, проходимость внепеченочной желчевыделительной системы. ЭРХПГ не используется у пациентов с острым панкреатитом или острым холециститом.

Сцинтиграфия

При использовании сцинтиграфии определяют снижение фиксации радиоактивного изотопа в паренхиме, по которому определя-

ется размытость контуров и замедленное поступление радиоактивного изотопа в поджелудочную железу.

Селективная ангиография

Метод выявляет усиление или обеднение сосудистого рисунка, чередование участков сужения и расширения кровеносных сосудов.

К дополнительным исследованиям относят лапароскопию с прицельной биопсией поджелудочной железы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Хронический панкреатит имеет несколько клинических вариантов течения, которые необходимо различать, поскольку требуется различный подход к их лечению. Проводится дифференциальная диагностика с онкологическим процессом в поджелудочной железе, с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, особенно с постбульбарными язвами. Хронический панкреатит рассматривается как предраковое состояние, поскольку рак подже-

лудочной железы часто развивается у больных с хроническим панкреатитом и длительным (8–10 лет) анамнезом заболевания. В пожилом и старческом возрасте в 10–20% случаев рак поджелудочной железы развивается вяло, при клинической картине хронического панкреатита, что усложняет диагностику рака и приводит к его позднему выявлению. Болевые ощущения возникают на фоне немотивированного снижения массы тела (8–10 кг за короткий промежуток времени), которое возникает за несколько недель до появления постоянных болей. Желтуха развивается не только при раке головки поджелудочной железы, но и при псевдоопухолевой форме хронического панкреатита. Увеличение печени, селезенки, асцита появляются на поздних стадиях рака поджелудочной железы. Для дифференциальной диагностики используются ЭРХПГ, КТ, скинтиграфия.

В отличие от хронического панкреатита, боли при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки купируются приемом пищи, а состояние пациента облегчается рвотой. При

Критерии КТ	
Умеренные панкреатические изменения	Выраженные панкреатические изменения
<p>Наличие двух или более признаков из нижеследующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> • расширение главного панкреатического протока (2–4 мм); • небольшое увеличение ПЖ в динамике (менее чем в 2 раза); • гетерогенность паренхимы ПЖ; • небольшие полости (менее 10 мм); • четкообразность протоковой системы; • очаговый острый панкреатит; • повышение эхогенности стенки главного панкреатического протока; • неровность контуров головки/тела ПЖ 	<p>Наличие признаков умеренных панкреатических изменений +1 или более из нижеследующих:</p> <ul style="list-style-type: none"> • большие полости (более 10 мм); • значительное увеличение ПЖ в динамике (более чем в 2 раза); • внутрипротоковые дефекты наполнения или камни ПЖ; • обструкция, выраженная неровность или стриктура протока ПЖ; • инвазия в смежные органы
Критерии МРТ/МРХПГ	
Умеренные изменения панкреатограммы	Выраженные изменения панкреатограммы
<p>Патология главного протока и >3 боковых протоков</p>	<p>Патология главного протока и патология >3 боковых протоков, а также один из нижеследующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • большая полость; • обструкция; • дефекты наполнения; • выраженная дилатация или неровность

Рис. 1. Диагностические критерии КТ, МРТ/МРХПГ (Источник: <https://www.lvrach.ru/2018/06/15436999>)

пенетрации язвы в ткань поджелудочной железы требуется проведение не только ФГДС, но и обзорной рентгенографии, рентгеноконтрастного исследования, КТ.

ЛЕЧЕНИЕ

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендовано полное прекращение употребления алкоголя, отказ от курения. Диетические рекомендации заключаются в ограничении потребления жиров, назначении дробного питания (5–6 раз в сутки) небольшими равномерными порциями и одинаковым распределением жиродержащих продуктов в рационе, высоким содержанием белка и углеводов. При тяжелой экзокринной недостаточности поджелудочной железы рекомендована диета с энергетической ценностью 2500–3000 калорий и потреблением 1,0–1,5 г/кг в сутки белков. При тяжелой стеаторее рекомендована адекватная заместительная терапия и диета, содержащая менее 40–60 г жира в сутки.

При обострении хронического панкреатита лечение проводится в условиях стационара.

Назначается постельный режим, диета № 5-П. Цель диетических рекомендаций — уменьшение желудочной и панкреатической секреции. Голод пациентам молодого возраста назначается на 24–48 часов, пожилого и старческого — на 24 часа. В первые сутки разрешается прием до 800 мл жидкости (оптимально — 400 мл боржоми и отвар шиповника до 400 мл). Со 2-го по 5-й день назначается паровой белковый омлет, протертая геркулесовая каша, рисовая каша на воде с сахаром, картофельное пюре, слизистый овсяный или перловый суп, пюре мясное паровое, мясное суфле. Калорийность рациона составляет 1000 ккал. С 6-го по 10-й день добавляется отварное куриное мясо, говядина, нежирная рыба. Калорийность расширенного рациона составляет 1600 ккал. С 11-го дня обострения назначается диета № 5 с энергетической ценностью 2400 ккал. Перед каждым приемом пищи назначается 1–2 капсулы полиферментного препарата по 20–25 тысяч единиц по липазе в каждом.

По показаниям используется парентеральное питание.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Через каждые 8 часов внутривенно вводится ранитидин (150 мг) или фамотидин (20 мг); внутривенно назначается полиглю-

кин по 400 мл в сутки, гемодез по 300 мл в сутки, 10% раствор альбумина 100 мл в сутки, 5–10% раствор глюкозы 500 мл в сутки. При выраженном болевом синдроме парентерально вводится 2 мл 50% раствора анальгина с 2 мл 2% раствора папаверина или 5 мл баралгина; или синтетический аналог соматостатина — октреотид в дозе 100 мкг 3 раза в сутки п/к 3–5 дней до стихания болевого синдрома; Оправдано назначение антигистаминных и десенсибилизирующих препаратов — пипольфена, супрастина, димедрола, диазолина и других, необходимых для устранения действия гистамина и гистаминоподобных веществ, поступающих в кровь из патологического очага. Для обезболивания также используется новокаин: внутривенно в дозе 20–30 мл 0,5% раствора или в виде новокаиновой блокады (паранефральной, паравerteбральной, круглой связки печени) с использованием 0,25% раствора новокаина (при отсутствии обезболивающего эффекта от комплексной терапии). При интенсивных болях в условиях стационара используют наркотические анальгетики — промедол, который при необходимости вводится каждые 4 часа внутривенно капельно в сочетании со спазмолитическими препаратами (морфин не используется).

Из-за многократной рвоты, возникающей у больного, необходима компенсация потери жидкости, электролитов и белка, которая проводится максимально быстро ввиду высокого риска острого почечного повреждения, особенно опасного для пожилых и старых людей. С целью подавления воспалительного процесса назначаются антибиотики широкого спектра действия. Эти препараты рекомендованы при тяжелых обострениях, протекающих с лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом в формуле крови; при доказанном участии бактериальной флоры в развитии воспаления, при абсцедировании поджелудочной железы и в случае билиарнозависимого хронического панкреатита. Некоторые из антибиотиков широкого спектра действия (олететрин, тетрациклин) являются также ингибиторами липазы и альфа-амилазы. Антибиотики (пенициллин, ампиокс, гарамицин) назначают курсами в течение 3–5 дней до стойкой нормализации температуры тела. Для подавления воспалительного процесса используют нестероидные противовоспалительные препараты.

После купирования выраженного болевого синдрома с 3–4-го дня от начала лечения постепенно отменяются анальгетики, инфузионные и парентерально вводимые препараты.

Назначают внутрь рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, домперидон 10 мг 4 раза в день за 15 минут до еды или дебридат 100–200 мг 3 раза в день за 15 минут до еды.

На амбулаторном этапе продолжается лечение, назначенное в стационаре, с обязательным соблюдением диеты, приемом кислотоподавляющих лекарств, при необходимости — ферментных препаратов, холинолитиков (гастроцепин, атропин, платифиллин и др.). В стадии неустойчивой ремиссии используются спазмолитические препараты (но-шпа, бускопан и др.), при болях — обезболивающие средства (баралгин и др.), прокинетики (домперидон, метоклопрамид и др.).

Следует отметить, что метоклопрамид в дозе не выше 30 мг назначается не более 5 дней. Высокие дозы домперидона увеличивают риск внезапной сердечно-сосудистой смерти у людей старше 60 лет, поэтому препарат противопоказан гериатрическим пациентам с хронической сердечной недостаточностью и удлинением интервала Q–T на ЭКГ.

Для лечения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы используют ферментные препараты, содержащие значительное количество липазы (до 30 000 ЕД). Критериями эффективности заместительной ферментной терапии являются: исчезновение полифекалии, креатореи, стеатореи и амилореи, уменьшение или ликвидация диареи, повышение массы тела.

ОПЕРАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В хирургическом лечении нуждаются 5–10% больных с хроническим панкреатитом — это пациенты, у которых имеются органические изменения желудка и/или двенадцатиперстной кишки, послужившие причиной развития хронического панкреатита; камни в поджелудочной железе и в желчном пузыре; стриктуры вирсунгова и общего желчного протока; абсцесс поджелудочной железы, псевдокисты более 5 см в диаметре. Хирургическому лечению подлежат больные с отсутствием эффекта от консервативного лечения в течение 3 месяцев и риском зависимости от обезболивающих и/или психотропных препаратов. В случаях рецидивирующего панкреатита осуществляют хирургическое устранение закупорки или сужения протоков поджелудочной железы: один из методов — пластика сфинктера или панкреатоэюстомия. Используется дренирование ложных кист, частичное удаление поджелудочной железы.

При осложненном течении заболевания, а также в отдельных случаях с некупируемой болью в животе показано проведение эндоскопического или хирургического лечения. На фоне осложнений хронического панкреатита могут возникать панкреатогенный асцит и/или плеврит; у пациентов, оперированных по поводу панкреатита или перенесших травму поджелудочной железы, — панкреатические свищи, требующие хирургического лечения. Абсолютным показанием к хирургическому лечению является отсутствие возможности исключить рак поджелудочной железы.

При хирургическом пособии применяются различные методики от создания обходного желчного анастомоза (холедохо- или гепатоеюностомия) до панкреатодуоденэктомии. При наличии воспалительного образования и/или подозрении на рак во всех случаях должна выполняться частичная или тотальная резекция головки поджелудочной железы.

Эндоскопическое лечение рекомендовано при наличии дилатации вирсунгова протока и болевого синдрома. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия в сочетании с эндоскопическим лечением проводится больным с хроническим панкреатитом и внутрипротоковыми камнями поджелудочной железы. Для улучшения дренажа вирсунгова протока рекомендовано проведение комбинированных процедур: сфинктеротомии, дилатации стриктур, литоэкстракции, поэтапной установки стента увеличивающегося диаметра (увеличение размера на 2–4 единицы каждые 6 месяцев) с предварительным точным измерением стриктуры дистальной части вирсунгова протока. Эндоскопическое дренирование является методом выбора у больных с противопоказаниями к хирургическому вмешательству.

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больные с хроническим панкреатитом подлежат диспансерному наблюдению с повторным осмотром и обследованием в амбулаторно-поликлинических условиях дважды в год, где им назначается поддерживающее лечение, необходимое после перенесенного обострения хронического панкреатита или хирургического лечения по поводу этого заболевания. Противорецидивное лечение может длиться всю жизнь больного человека. Вторичная профилактика заключается в постоянном врачебном наблюдении, лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, желчевыводящей

системы, компенсации измененного уровня глюкозы в крови.

ПРОГНОЗ

При соблюдении диеты, устранении или уменьшении действия повреждающих факторов, проведении противорецидивного лечения прогноз благоприятный. При длительном течении заболевания трудоспособность больных с хроническим панкреатитом снижается, увеличивается риск развития рака поджелудочной железы.

ПРОФИЛАКТИКА

Заключается в отказе от употребления алкоголя, табакокурения, соблюдении рекомендованных терапевтических и диетических рекомендаций. Диета предполагает дробное питание (4–5 раз в день) равномерными порциями и одинаковым распределением жиродержащих продуктов в рационе; употребление разнообразной пищи с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина (нерафинированные растительные жиры ограничиваются у людей с избыточной массой тела) и с достаточным количеством пищевых волокон, содержащихся в зерновых продуктах, овощах и фруктах, если нет упорных поносов. Показано своевременное проведение холецистэктомии у людей с симптомной желчнокаменной болезнью, атаками хронического калькулезного холецистита и билиарного панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

- Дубенский В., Кузовникова А. Хронический кальцифицирующий алкогольный панкреатит. *Forcipe*. 2019; 2: 366–7.
- Ивашкин В.Т. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 4: 70–97.
- Кучерявый Ю.А., Кирюкова М.А., Дубцова Е.А., Бордин Д.С. Клинические рекомендации ACG-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом преломлении. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16(15): 60–72.
- Петренко Ю.В., Новикова В.П., Полунина А.В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста. *Педиатр*. 2018; 9(3): 24–7. DOI: 10.17816/PED9324-27
- Полунина Т.Е. Хронический панкреатит: внешне-секреторная недостаточность и ее коррекция. *Лечащий врач*. 2018; 6: 71–7.
- Хорошинина Л.П., Иванов С.В. Хронический панкреатит. В кн. *Гериатрия. Руководство для врачей*. Под ред. проф. Л.П. Хорошиной. М.: GEOTAR-Media; 2019: 314–22.
- Хронический панкреатит. Клинические рекомендации РФ (Россия) 2013–2017, электронный ресурс: <https://diseases.medelement.com/disease>.
- Buchler M.W., Martignoni M.E., Friess H., Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009; 9(1): 93–100.
- Dubenskiy V., Kuzovnikova A. Khronicheskiy kal'tsifitsiruyushchiy alkohol'nyy pankreatit. [Chronic calcifying alcoholic pancreatitis]. *Forcipe*. 2019; 2: 366–7. (in Russian).
- Ivashkin V.T. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita. [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 4: 70–97. (in Russian).
- Kucheryavyy Yu.A., Kiryukova M.A., Dubtsova Ye.A., Bordin D.S. Klinicheskiye rekomendatsii ACG-2020 po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita: obzor klyuchevykh polozheniy v prakticheskom prelomlenii. [Clinical practice guidelines ACG-2020 for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: a review of key points in practical terms]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020; 16(15): 60–72. (in Russian).
- Petrenko Yu.V., Novikova V.P., Polunina A.V. Ozhireniye u materey i zdorov'ye detey raznogo vozrasta. [Obesity in mothers and the health of children of different ages]. *Pediatr*. 2018; 9(3): 24–7. DOI: 10.17816/PED9324-27 (in Russian).
- Polunina T.Ye. Khronicheskiy pankreatit: vneshnesekretornaya nedostatochnost' i yeye korrektsiya. [Chronic pancreatitis: exocrine insufficiency and its correction]. *Lechashchiy vrach*. 2018; 6: 71–7. (in Russian).
- Khoroshinina L.P., Ivanov S.V. Khronicheskiy pankreatit. [Chronic pancreatitis]. V kn. *Geriatrya. Rukovodstvo dlya vrachev*. Pod red. prof. L.P. Khoroshinoy. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2019: 314–22. (in Russian).
- Khronicheskiy pankreatit. [Chronic pancreatitis]. Klinicheskiye rekomendatsii RF (Rossiya) 2013–2017, elektronnyy resurs: <https://diseases.medelement.com/disease>. <https://diseases.medelement.com/disease>. (in Russian).
- Buchler M.W., Martignoni M.E., Friess H., Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009; 9(1): 93–100.

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. Ре-

зюме 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. 3 rd 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 algoritm 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

СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.



Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр
Педиатрического университета,
Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

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

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: gpmfprk@mail.ru

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

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

