

ISSN 2713-1912

EISSN 2713-1920

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
Т 5, № 4, 2023

2023
VOLUME 5
N 4

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2023, Volume 5, 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)

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Yury Pavlovich Uspenskiy, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Yu.A. Fominykh, 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)

**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

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 239-р от 25.05.2022).

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

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.

Проект-макет: Титова Л.А.

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

Издатели:

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. 24.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. Заказ 146. Дата выхода 07.12.2023.

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.м.н., профессор **А.Н. Куликов** (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.Yu. Kokhanenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Kulikov, 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. Shaporova, 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)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Д.О. Иванов, Ю.П. Успенский, Д.В. Захаров,
Е.И. Веретенникова, М.Д.Л. Оппедизано,
Д.Ю. Бутко*

Эволюция взглядов на ожирение: от эпохи
Просвещения к XXI веку (исторический обзор)5

ОБЗОРЫ

*С.Г. Щербак, Д.А. Вологжанин,
А.С. Голота, Т.А. Камилова,
А.М. Сарана, С.В. Макаренко*

Иммунология сепсиса18

А.К. Юркин, В.В. Тыренко, Е.А. Юркина

Клинические аспекты поражения нервной
системы при неходжкинских лимфомах
в старших возрастных группах 40

А.Ю. Трапезникова, Д.О. Иванов

Особенности эпизодов апноэ и периодического
дыхания у недоношенных детей, страдающих
бронхолегочной дисплазией 54

*Ю.А. Сычева, И.А. Горбачева,
П.С. Шабак-Спасский*

Коморбидность патологии пародонта
и ишемической болезни сердца 63

В.Н. Минеев, Л.Н. Сорочкина

Феномен гликирования белков
при бронхиальной астме 73

*Н.В. Барышникова, Ю.Е. Замятина,
Е.В. Невская*

Инфекция *Helicobacter pylori* и патология
пищевода 82

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*А.С. Кузьмичев, З.С. Матвеева,
И.В. Карпатский, А.А. Богатилов,
П.Н. Яковлев*

Хирургическое лечение персистирующего
гиперпаратиреоза 94

EDITORIAL

*D.O. Ivanov, Yu.P. Uspenskiy, D.V. Zakharov,
E.I. Veretennikova, M.G.L. Oppedisano,
D.Yu. Butko*

The evolution of views on obesity: from the
Enlightenment to the XXI century (historical review)5

REVIEWS

*S.G. Scherbak, D.A. Vologzhanin,
A.S. Golota, T.A. Kamilova,
A.M. Sarana, S.V. Makarenko*

Sepsis immunology18

A.K. Yurkin, V.V. Tyrenko, E.A. Yurkina

Clinical aspects of nervous system damage
in non-hodgkin's lymphomas in older age groups ... 40

A.Yu. Trapeznikova, D.O. Ivanov

Peculiarities of apnea and periodic respiratory
episodes in premature children suffering
bronchopulmonary dysplasia 54

*Yu.A. Sycheva, I.A. Gorbacheva,
P.S. Shabak-Spasky*

Comorbidity of parodontal pathology and ischemic
heart disease 63

V.N. Mineev, L.N. Sorokina

Protein glycation phenomenon
in bronchial asthma 73

*N.V. Baryshnikova, Yu.E. Zamyatina,
Y.V. Nevskaya*

Helicobacter pylori infection and esophageal
pathology 82

ORIGINAL PAPERS

*A.S. Kuzmichev, Z.S. Matveeva,
I.V. Karpatsky, A.A. Bogaticov,
P.N. Yakovlev*

Surgical treatment of persistent
hyperparathyroidism 94

<i>М.М. Швецов, А.К. Иорданишвили</i> Предрасположенность к кариесу зубов у пожилых людей Санкт-Петербурга и пути ее снижения.....102	<i>M.M. Shvetsov, A.K. Iordanishvili</i> Predisposition to tooth decay the elderly of St. Petersburg and ways to reduce it102
<i>С.В. Баирова, Д.А. Круглова</i> Анализ ошибок при введении прикормов и их возможные последствия для детского организма.....108	<i>S.V. Bairova, D.A. Kruglova</i> Analysis of errors in the introduction of complementary foods and their possible consequences for the child's body108
<i>К.А. Кислюк, А.Н. Богданов, С.Г. Щербак</i> Диагностика сердечно-печеночного синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия и выраженности хронической болезни почек 117	<i>K.A. Kislyuk, A.N. Bogdanov, S.G. Sherbak</i> Diagnostics of cardiohepatic syndrome in patients with chronic heart failure depending on the presence and expression of chronic kidney disease 117
<i>Ю.А. Фоминых, А.А. Гнутов, Ю.П. Успенский, Е.Ю. Калинина</i> Сравнительное исследование комбинации Ребамипида и Омепразола с монотерапией Омепразолом у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и перенесенной холецистэктомией 125	<i>Yu.A. Fominykh, A.A. Gnutov, Yu.P. Uspenskiy, E.Yu. Kalinina</i> Comparative study of the combination of Rebamipide and Omeprazole with Omeprazol monotherapy in patients with gastroesophageal reflux disease and cholecystectomy 125
<i>Н.Д. Мамиев, В.С. Василенко, Е.Б. Карповская, Ю.Б. Семенова, Н.С. Канавец, Б.И. Зарипов, Е.Н. Хасанова</i> Обоснование использования общей воздушной криотерапии и воздействия отрицательного давления в нижней части тела для профилактики синдрома перетренированности137	<i>N.D. Mamiev, V.S. Vasilenko, E.B. Karpovskaya, Yu.B. Semenova, N.S. Kanavets, B.I. Zaripov, E.N. Hasanova</i> Rationale for use of whole-body cryotherapy and low body negative pressure device for prevention of overtraining syndrome137
<i>А.В. Кокорев, С.А. Корепин, К.Д. Охотникова, Д.А. Немчанинова, С.В. Иванов</i> Особенности клинических и эндоскопических проявлений язвенного колита156	<i>A.V. Kokorev, S.A. Korepin, K.D. Okhotnikova, D.A. Nemchaninova, S.V. Ivanov</i> Features of clinical and endoscopic signs of ulcerative colitis156
<i>И.М. Волков, В.А. Майдан, М.А. Бокарев</i> Факторы риска при пересадке сердца.....168	<i>I.M. Volkov, V.A. Maidan, M.A. Bokarev</i> Risk factors for heart transplantation168
<i>О.А. Кизимова, Ю.А. Фоминых, Р.А. Насыров, Ю.П. Успенский, А.М. Косарева, Д.Е. Никитина</i> Морфологические особенности хронического гастроуденита у пациентов после холецистэктомии: результаты оригинального исследования177	<i>O.A. Kizimova, Yu.A. Fominykh, R.A. Nasyrov, Yu.P. Uspenskiy, A.M. Kosareva, D.E. Nikitina</i> Morphological features of chronic gastroduodenitis in patients after cholecystectomy: results of the original study177

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов.....188

INFORMATION

Rules for authors188

DOI: 10.56871/UTJ.2023.70.39.001

УДК 616-056.527-008.6+612.015.38+616-092.12

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ОЖИРЕНИЕ: ОТ ЭПОХИ ПРОСВЕЩЕНИЯ К ХХІ ВЕКУ (ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

© Дмитрий Олегович Иванов¹, Юрий Павлович Успенский^{1, 2},
Дмитрий Владимирович Захаров¹, Елизавета Ивановна Веретенникова¹,
Михаил Джузеппе Луиджиевич Оппедизано¹, Дмитрий Юрьевич Бутко¹

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

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

Контактная информация: Елизавета Ивановна Веретенникова — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. E-mail: lilveretennikova@yandex.ru eLIBRARY ID: 50783169

Для цитирования: Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Захаров Д.В., Веретенникова Е.И., Оппедизано М.Д.Л., Бутко Д.Ю. Эволюция взглядов на ожирение: от эпохи Просвещения к ХХІ веку (исторический обзор) // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 5–17. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.70.39.001>

Поступила: 30.05.2023

Одобрена: 21.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. В статье рассматриваются история развития представлений об ожирении, эволюция его распространенности в мире вплоть до сегодняшнего дня. Выполнен анализ литературных источников с XVII по ХХІ вв. Отражены индексы и антропометрические данные в детской и взрослой возрастных группах, применявшиеся в различные временные периоды развития медицины и общества. Особое внимание уделено трансформации представлений медицинского сообщества о патогенетической значимости избыточного веса и ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; метаболический синдром; индекс массы тела; избыточная масса тела.

THE EVOLUTION OF VIEWS ON OBESITY: FROM THE ENLIGHTENMENT TO THE XXI CENTURY (HISTORICAL REVIEW)

© Dmitry O. Ivanov¹, Yury P. Uspenskiy^{1, 2}, Dmitry V. Zakharov¹, Elizaveta I. Veretennikova¹,
Mikhail G.L. Oppedisano¹, Dmitriy Yu. Butko¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information: Elizaveta I. Veretennikova — Clinical resident of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Waldman. E-mail: lilveretennikova@yandex.ru eLIBRARY ID: 50783169

For citation: Ivanov DO, Uspenskiy YuP, Zakharov DV, Veretennikova EI, Oppedisano MGL, Butko DYU. The evolution of views on obesity: from the Enlightenment to the XXI century (historical review). University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):5-17. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.70.39.001>

Received: 30.05.2023

Revised: 21.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. This article describes the comprehensive of problem of obesity through the prism of the history of medicine development. The historical aspects of obesity, the evolution of its spread in the world up to the present day are considered. We did the analysis of literary sources from the XVII to the XXI centuries. Indexes and anthropometric data in children's and adult age groups in different time periods of development of medicine and society are reflected. Particular attention given to description of the changing attitude of the medical community to the problem of overweight, obesity and its impact on the human body.

KEY WORDS: obesity; metabolic syndrome; body mass index; overweight.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — это проблема, с которой сегодня сталкивается здравоохранение в каждой стране мира. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на планете насчитывается около 1,9 млрд человек с избыточным весом. Из них более 640 млн человек имеют ожирение.

По данным Научно-исследовательского института питания Российской академии медицинских наук, каждый четвертый россиянин (26%) страдает от избыточной массы тела. В возрасте старше 30 лет доля мужчин и женщин с избыточной массой тела (индекс массы тела более 25 кг/м²) достигает соответственно 50 и 60%, а примерно 26% населения страдает от ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м²).

Число людей с избыточной массой тела постоянно растет. Вместе с этим растет и распространенность патогенетически связанных с ожирением заболеваний опорно-двигательного аппарата, дыхательной системы (включая синдром обструктивного апноэ во сне), желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, эндокринной, мочевыделительной и репродуктивной систем. Висцеральное ожирение является неотъемлемым и основным фактором метаболического синдрома, который включает в себя артериальную гипертензию, дислипидемию, инсулинорезистентность.

Согласно определению, приведенному в национальных российских клинических рекомендациях, ожирение — это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним сопутствующие заболевания [8, 14, 21]. Такая точка зрения на определение и проблематику

ожирения, однако, существовала далеко не всегда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен поиск научных работ, учебных пособий и исторических обзоров по интересующей теме. Литературные источники были отобраны в Российской национальной библиотеке по ключевым словам: пропедевтика, терапия, внутренние болезни, тучность, ожирение, патология. Были также включены статьи и обзоры с теми же ключевыми словами, найденные с помощью поисковых систем Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar и Elsevier's EMBASE.com. Были изучены клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, рекомендации ВОЗ, архивные документы по теме исторического обзора на иностранных языках.

Для изучения темы было отобрано 33 источника с 1660 по 2021 г. Отобранные статьи и монографии представляются наиболее ценными источниками информации о проблеме избыточной массы тела, истории развития методов оценки антропометрических данных, отражают отношение к тучности на различных этапах становления медицины и общества.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Люди с избыточной массой тела существовали во все времена. Тучность была признаком зажиточности, богатства, символизировала достаток и успех, высокое положение в иерархической системе. Худошавое же телосложение ассоциировалось с бедностью. И сегодня в некоторых популяциях (племена Мавритании, аборигенное население островных государств Полинезии и Микронезии и др.) полнота является одним из основных критериев красоты, особенно у женщин. Ожирение и связанные с ним проблемы ранее не

входили в число основных причин смертности населения и не оказывали существенного влияния на коллективное здоровье. Население в основном страдало от инфекционных заболеваний, ранений и травм и их гнойных осложнений, болезней дыхательных путей, а также проблем, связанных с низким уровнем оказания медицинской помощи, в том числе при родовспоможении [33].

Первым назвал избыточную массу тела проблемой, а не благом, «отец английской медицины» Томас Сиденхем (Thomas Sydenham, 1624–1689 гг.). По его мнению, «...полноту можно причислить к болезням, возникающим из-за изначального несовершенства функций некоторых органов, однако следует также признать, что она наиболее тесно связана с нашим образом жизни» [28].

Термин «ожирение» в медицинском контексте впервые применил английский врач Тобиас Веннер (Tobias Venner, 1577–1660 гг.) в своем трактате в 1660 г. [34].

Шотландский физиолог Малькольм Флеминг (Malcolm Flemyng, н.д.–1764 г.), автор многочисленных передовых для своего времени трудов, также обращался к проблеме тучности. В своей работе «Рассуждение о природе. Причины и лечение полноты» в 1760 г. Флеминг писал: «...полнота, когда она достигает значительной степени, может считаться болезнью, поскольку она в некоторой степени препятствует свободному осуществлению функций животного и, прокладывая путь к опасным расстройствам, может укорачивать жизнь» [27]. Размышляя о полноте, он предположил, что в некоторых случаях к ней имеется наследственная предрасположенность.

Рассуждения о патологическом характере ожирения отражены в труде Джованни Баптиста Морганьи (Joannes Baptista Morgagni, 1682–1771 гг.) «De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata», изданном в 1761 г. В работе описано висцеральное ожирение и его связь с гипертонией, гиперурикемией, атеросклерозом и синдромом обструктивного апноэ сна задолго до попыток объединить указанные состояния в один синдром [26]. А британский хирург Уильям Уодд (William Wadd, 1776–1829 гг.), обобщив результаты выполненных патологоанатомических исследований, описал характерное для людей, страдающих ожирением, распределение жира, а именно, его скопление в брюшной полости, в средостении, а также более высокое стояние диафрагмы [35].

Еще один прогрессивный мыслитель своего времени, шотландский врач, профессор Уильям Каллен (William Cullen, 1710–1790 гг.) считал критериями патологического характера тучности одышку, снижение толерантности к физическим нагрузкам, способные нарушать привычную ежедневную деятельность [25].

В 1800 г. Георг Фридрих Гильдебрандт (Georg Friedrich Hildebrandt, 1764–1816 гг.) в книге «Начальные основания всеобщей патологии» сравнил внешний вид (*habitus*) худощавого человека и человека, страдающего тучностью. В своем труде автор высказал предположение о различной предрасположенности к ряду заболеваний в зависимости от внешнего вида и массы тела людей [4].

В 1825 г. в Санкт-Петербурге профессор Императорской медико-хирургической академии Прохор Алексеевич Чаруковский (1790–1842 гг.) сформулировал утверждение о том, что «...тучные люди более предрасположены к болезням репродуктивной системы, чем к простым воспалительным» [19]. Различными авторами в XIX в. также неоднократно отмечалось влияние темперамента на массу тела человека и его внешний вид [4, 5, 18].

Вильгельм Эбштейн (Wilhelm Ebstein, 1836–1912 гг.) в конце XIX в., Адольф Шмидт (Adolf Schmidt, 1865–1918 гг.), Гуго Лютье (Hugo Luthier, 1870–1915 гг.) в начале XX в. отвели значимую роль наследственности в развитии ожирения [20, 21].

Промышленная революция в середине XIX в. и переход к фабричному производству привели к снижению интенсивности физического труда. Работа, которая раньше выполнялась усилием человеческих мышц, стала выполняться двигателями, станками и механизмами. Вполне естественно, что научно-технический прогресс значимо повлиял на уровень двигательной активности населения. Именно с середины XIX в. в медицинской литературе все чаще обсуждается отрицательное влияние тучности и ожирения на здоровье человека. Мнение это укреплялось вместе с ростом доли людей с избыточной массой тела в популяции.

Значительный вклад в изучение тучности, как ни странно, внес математик, родоначальник научной статистики Адольф Кетле (Lambert-Adolph-Jacques Quetelet, 1796–1874 гг.). Он первым попытался определить границы нормальных и патологических значений массы тела и систематизировать подходы к регистрации отклонений, причем сделал это настолько успешно, что весь научный мир до

сих пор пользуется предложенной им формулой. В 1832 г. он опубликовал в Брюсселе сочинение «Исследование веса человека в разном возрасте» [30]. Спустя более чем 30 лет, в 1869 г., А. Кетле вывел формулу, основанную на пропорциональности веса человека квадрату роста (исключая детей до 12 месяцев). Данная формула в последующем получила название «индекс Кетле» и приобрела всеобщую распространенность позднее под названием «индекс массы тела» (ИМТ) (Body Mass Index — BMI). Популяризировал ее в 1972 г. американский физиолог Ансель Кейз (Ancel Benjamin Keys, 1904–2004 гг.). Среди прочих многочисленных заслуг А. Кейза можно выделить его особый вклад в популяризацию средиземноморской диеты, которая в 2009 г. была отмечена ЮНЕСКО как «нематериальное наследие человечества», а в 2019 г. признана комиссией EAT-Lancet универсальной моделью здорового питания [31]. До популяризации А. Кейзом ИМТ в медицине использовались такие показатели, как рост-весовой показатель Бушара, формула Брока, индекс Бругша, индекс Пенье [22].

Расчет ИМТ имеет свои особенности. Формула не учитывает объем мышечной массы тела, массу костной ткани, гендерные и этнические различия. ИМТ — удобный скрининговый инструмент, но имеет при всей своей универсальности некоторые недостатки.

В настоящее время используются и другие индексы и методы диагностики ожирения, особенно у детей. Дифференцированный подход к оценке массы тела позволяет выявить детей с различной степенью ожирения. Например, в качестве диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей рекомендовано определение величины стандартных отклонений ИМТ (SDS ИМТ). С учетом рекомендаций ВОЗ, ожирению у детей и подростков от 0 до 19 лет соответствует ИМТ, равный или превышающий +2,0 SDS ИМТ, а избыточной массе тела — от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах $\pm 1,0$ SDS ИМТ [11]. Для определения избытка и характера распределения жировой ткани у ребенка необходимо определить толщину жировой складки с помощью калипера и оценить по центильным интервалам. При нормальной толщине жировой складки избыток массы тела может быть обусловлен костно-мышечным компонентом [12]. Используется также массо-ростовой индекс (Кетле I) в период новорожденности, индекс Чулицкой (индекс

упитанности), индекс Эрисмана, индекс Тура (разность между окружностью груди и головы) и индекс Пирке (Бедузи) [2, 3].

Внимание ученых также привлекали соотношение параметров массы тела и роста в различные периоды жизни человека и связь их с полом. В середине XIX века доктора Пауль Улэ (Johann Paul Uhle, 1827–1861 гг.) и Эрнст Вагнер (Ernst Leberecht Wagner, 1829–1888 гг.) определили, что в 25 лет средний рост мужчины составлял 167 см (чуть больше 5 футов), а средний вес — около 63 кг (более 3 пудов). Рост женщины такого же возраста в среднем равнялся 157 см (около 5 футов), а средняя масса тела была примерно 53 кг (около 3 пудов). Интересно, что максимальная масса тела, по мнению авторов, составляла у мужчин 63,5 кг в возрасте 40 лет. У женщин наибольшая масса тела, по данным авторов, равнялась 56 кг к пятидесятому году жизни. По мере старения масса тела, как правило, снижалась, но нередко встречалось ожирение и в пожилом возрасте [18].

Адольф Шмидт и Гуго Лютье определили средние параметры веса и роста примерно в таких же значениях. Средний рост мужчин в возрасте 25 лет, по их данным, составлял 169,5 см, а женщин — 160 см; средняя длина тела новорожденного — 49,5 см. Средние показатели массы тела взрослых мужчин 25 лет были равны 65 кг (рекруты 62 кг), женщин — 52 кг. Для новорожденных мальчиков средний вес составлял 3333 г, а новорожденных девочек — 3200 г. Авторы описывали среднее значение окружности живота у мужчин при измерении на 1 сантиметр выше пупка от 75 до 86 см [22].

Вильгельм Эбштейн отмечал большую распространенность ожирения в пожилом возрасте, но расценивал это, как нормальное явление [23].

Интересной представляется эволюция отношения к такому параметру, как окружность талии. В первых критериях метаболического синдрома от 1999 г., сформулированных ВОЗ, оценивалась не непосредственно окружность талии, а отношение окружности талии к окружности бедер, при этом за верхнюю границу нормы принимались значения 0,9 у мужчин и 0,85 у женщин [20]. В 1999 г. Европейская группа по изучению инсулинорезистентности (European Group for the study of insulin resistance — EGIR), формулируя критерии метаболического синдрома, отразила в качестве пороговых значений окружность талии 94 см для мужчин и 80 см для женщин

[20]. В 2001 г. параметры абдоминального ожирения как составной части метаболического синдрома немного изменились. Национальная образовательная программа США по холестерину (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III) повысила верхнюю границу нормы окружности талии, которая теперь составила 102 см для мужчин и 88 см для женщин. Позднее, в 2005 г., Международная федерация сахарного диабета (International Diabetes Federation — IDF) определила этнические различия в окружности талии как критерия метаболического синдрома для мужчин составляли 94 см и более, а для женщин — 80 см и более; для жителей Южной Азии и Китая — 90 см и более для мужчин, 80 см и более для женщин. Для жителей Японии показатели немного отличались: окружность талии для мужчин равна 85 см и более, а для женщин — 90 см и более. Для выходцев из Южной и Центральной Америки эксперты рекомендуют использовать южно-азиатские показатели. Для африканцев, проживающих к югу от Сахары, представителей восточных средиземноморских и Ближневосточных (арабских) популяций рекомендуется использовать европейские показатели [9]. На данный момент актуальными критериями метаболического синдрома для европейцев считаются показатели окружности талии 94 см и более для мужчин и 80 см и более для женщин [15, 20].

В конце XIX — начале XX вв. люди начали отмечать взаимосвязь ожирения с такими заболеваниями, как диабет, подагра, ревматизм, а также связь ожирения с одышкой, головокружением и нарушением репродуктивной функции у мужчин и женщин. Маркони Леонардом в 1907 г. было высказано предположение о том, что жир «окутывает сердечные клапаны», тем самым ведя к сердечным заболеваниям и к внезапной смерти, поэтому нормальное количество жировой ткани не должно превышать двадцатой части всего организма [5]. Доктором Леонардом были придуманы также специальные порошки для похудения, состав которых в доступной литературе, к сожалению, не встречается.

На фоне стремительного роста населения Земли в XX в. встал вопрос предотвращения голода. Решение проблемы предполагало обеспечение доступности еды и финансовой возможности ее приобретения. На помощь пришла индустриализация: в середине XX в. производители различных продуктов питания

начали использовать более дешевые, а также искусственные ингредиенты, которые позволили снизить стоимость конечного продукта и повысить его доступность для населения: еда стала более дешевой и доступной. Параллельно менялся ритм жизни людей, формируя необходимость в ускорении производства и приготовления продуктов питания. Время, отведенное на прием пищи, стало уменьшаться, что повело за собой формирование сетей питания, способных за несколько минут предоставить полноценный по объему обед, не сбалансированный по составу нутриентов. Продукты имели высокую калорийность и повышенное содержание жира.

Одновременно научно-технический прогресс и урбанизация, упрощая и делая более комфортной жизнь, внедряли сидячий характер трудовой деятельности и модернизированные способы передвижения, радикально снижая физическую активность населения.

Отдельного внимания заслуживает ожирение и метаболически-ассоциированные заболевания у детей. В доступной мировой литературе проблема ожирения у детей нигде не упоминалась вплоть до 30-х годов XX в. Первые данные о пагубности ожирения в детском возрасте в иностранной литературе встречаются в труде немецкого профессора Priesel Richard (годы жизни неизвестны) «Детское ожирение» («Fettsucht im Kindesalter», 1938 г.) [29]. В советской литературе о проблеме ожирения впервые упомянул великий советский педиатр, профессор Александр Федорович Тур (1894–1974 гг.) в 1940 г. В своей книге «Пропедевтика детских болезней» А.Ф. Тур описал ребенка 5 лет с ожирением, масса которого была равна 50 кг при росте 110 см [17].

К настоящему моменту написано множество работ об ожирении в детском возрасте. Это обусловлено экспоненциальным ростом ожирения в детской популяции. Распространенность избыточного веса и ожирения среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет резко возросла с 4% в 1975 г. до 18% в 2016 г., а в числовом эквиваленте это 124 млн детей (6% девочек и 8% мальчиков) [1, 36]. По оценке ВОЗ, существующие тенденции могут обусловить наличие ожирения у 70 млн детей в возрасте до 5 лет к 2025 г. [11].

Выдающийся советский терапевт, академик АМН СССР Александр Леонидович Мясников (1899–1965 гг.) выделял плеторический и анемический типы алиментарного ожирения [10]. Люди, относящиеся к первому типу, подвижны, имеют крепкое, хоть и с избыточной

массой, тело, нормальные показатели крови. Людям второго типа, наоборот, свойственны астеничность, одышка, головные боли, изменение показателей крови.

В 1947 г. французский профессор Жан Ваг (Jean Vague, 1911–2003 гг.) опубликовал работу, в которой разделил ожирение на андроидное (абдоминальное) и гиноидное. При андроидном типе скопление жира происходило в верхней половине туловища, на животе, а также в сальнике и брыжейке. Гиноидный тип характеризовался преобладанием жировой ткани в области ягодиц и бедер [13]. Установлено, что именно висцеральный жир — причина развития многих заболеваний и что жировая ткань является «эндокринным органом», выделяющим большое количество гормонов и провоспалительных факторов, которые поддерживают постоянное низкоинтенсивное системное воспаление в организме [16]. Воспаление, индуцированное висцеральной жировой тканью, способствует онкогенезу и прогрессированию злокачественных новообразований [24].

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогрессивный рост доли людей с избыточной массой тела и ожирением все больше и больше привлекал к себе внимание. В 1950 г. ВОЗ официально включила ожирение в Международную классификацию болезней (МКБ). А в 1995 г. ВОЗ сообщила, что от последствий избыточной массы тела и клинического ожирения ежегодно умирает больше людей, чем от алиментарного истощения [6]. За последние несколько сотен лет мы перешли от мира, где ожирение было скорее редкостью, чем распространенным явлением, к миру, в котором число людей, страдающих избыточной массой тела и ожирением, превышает долю с недостаточной массой тела [32].

В странах с относительно низкими уровнями развития экономики и доходов населения, где система здравоохранения не обладает потенциалом для выявления и лечения гипертонии, дислипидемии и диабета, ожирение оказывает выраженное негативное влияние на здоровье населения. Казалось бы, для решения проблем нужны только материальные ресурсы. Однако даже экономически развитым странам не удалось решить проблему ожирения и сопутствующей ему патологии: колоссальную значимость приобрели нарушение коммуникации между социальными группами, внутри социальных групп, коллективов,

семей; нарастание уровня стресса и социальной дезадаптации населения; увеличение распространенности аддиктивного поведения [7].

По оценке The Lancet, к 2025 г. ожирением будет страдать, по меньшей мере, каждый пятый землянин. Тенденция сходна в большинстве стран мира, за исключением расположенных в Африке к югу от Сахары и в Азии (рис. 1, 2) [32].

ВЫВОДЫ

Согласно мировым статистическим данным и данным исследований, ожирение является одной из наиболее распространенных и злободневных медицинских проблем в мире. Потребление пищи с повышенным содержанием жиров и углеводов, уменьшение физической активности остаются главными факторами, влияющими на рост распространенности ожирения в популяции.

В целом, чтобы успешно бороться с проблемой ожирения, необходимо придерживаться здорового образа жизни, который включает регулярную физическую активность и правильное питание. Необходимы создание, популяризация и внедрение эффективных стратегий похудения. Представляется крайне важным формирование системы мотивации и благоприятной среды для людей с ожирением в ходе реализации мероприятий по нормализации массы тела.

Таким образом, представляется целесообразным и необходимым применить комплексный подход к решению проблемы ожирения на государственном уровне, включающий помимо медицинской составляющей:

- информационную поддержку/популяризацию здорового образа жизни;
- формирование ответственного отношения населения к собственному здоровью (мотивирующая система обязательного медицинского страхования, налоговые льготы для населения, приверженного здоровому образу жизни);
- включение в число приоритетных направлений деятельности структур местного самоуправления и региональных властей, формирование и поддержание доступной населению инфраструктуры для занятий спортом и реализации здорового образа жизни;
- государственную поддержку производителей качественных продуктов питания и организаторов здорового общественного питания;
- борьбу с бедностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

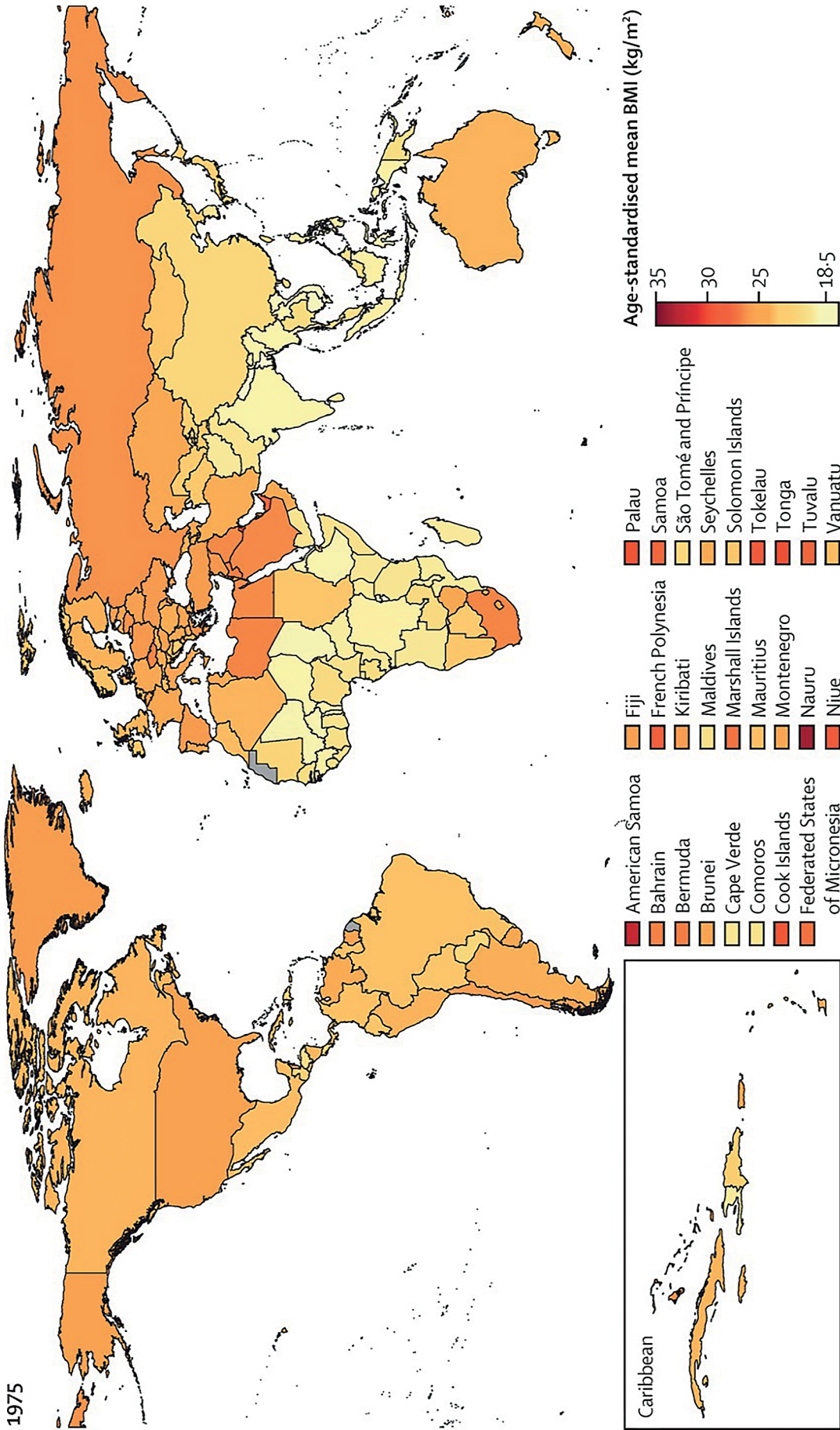
Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Василевский Д.И., Бalandов С.Г., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. Ожирение — социально значимая медицинская проблема современности. *Russian Biomedical Research*. 2019; 4(3): 29–33.
- Васильева Е.И. Физическое развитие детей. М.: издательство ИГМУ; 2013.
- Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских. СПб.: Фолиант; 2009
- Гильдебрандт Г.Ф. Начальные основания всеобщей патологии. М.: типография Государственной медицинской коллегии; 1800.
- Грегори Д. Особенная физиология и всеобщая патология. М.: Медицинская типография; 1809.
- Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. М.: Силиция-Полиграф; 2021.
- Короленко Ц., Дмитриева Н., Шпикс Т. Психология зависимости. М.: LAP Lambert Academic Publishing; 2007.
- Маркони Л. Ожирение, его последствие и лечение. М.: химико-фармацевтическое общество «Факир»; 1907.
- Международная Федерация Диабета (IDF): консенсус по критериям метаболического синдрома. *Новости мировой медицины. Ожирение и метаболизм*. 2005; 3: 47–9.
- Мясников А.Л. Пропедевтика внутренних болезней. М.: Медгиз; 1944.
- Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др. Клинические рекомендации. Ожирение у детей. *Проблемы эндокринологии*. 2021; 5: 67–83. DOI: 10.14341/probl12802.
- Мануева Р.С. Физическое развитие детей и подростков. Показатели. Методы оценки. М.: издательство ИГМУ; 2018.
- Салихова А.Ф., Фархутдинова Л.М., Аллабердина Д.У. Ожирение — эпидемия XXI века. История исследования и современный взгляд на проблему. *Вестник Академии наук Республики Башкортостан*. 2012; 1: 32–8.
- Смирнова Н.Н., Купrienko Н.Б., Петренко Ю.В., Новикова В.П. Материнское ожирение и система «мать–плацента–плод»: доказанные механизмы влияния. *Children’s medicine of the North-West*. 2021; 9(3): 31–9.
- Тыртова Л.В., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте. *Педиатр*. 2013; 4(2): 3–11. DOI: 10.17816/PED423-11.
- Тарабрина А.А., Огородова Л.М., Федорова О.С. Висцеральное ожирение: терминология, измерение и связь с воспалением. *Вопросы современной педиатрии*. 2022; 4: 293–7. DOI: 10.15690/vsp.v21i4.2433.
- Тур А.Ф. Пропедевтика детских болезней. М.: Медгиз; 1940.
- Уле П., Вагнер Э. Руководство к общей патологии. М.: типография И. Огризко; 1864.
- Чаруковский П.А. Общая патологическая семиотика или учение о признаках болезней вообще. М.: типография Императорского Воспитательного дома; 1825.
- Шабров А.В. Метаболический синдром. М.: издательство СПбГПМУ; 2020.
- Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. *Национальные клинические рекомендации*; 2017.
- Шмидт А., Лютье. Клиническая диагностика и пропедевтика внутренних болезней. М.: товарищество «Печатня С.П. Яковлева»; 1911.
- Эбштейн В. Тучность (corpulenz) и ее лечение на физиологических основах. М.: издательство К.Л. Риккера; 1884.
- Crudele L., Piccinin E., Moschetta A. Visceral Adiposity and Cancer: Role in Pathogenesis and Prognosis. *Nutrients*. 2021; 6: 2101. DOI: 10.3390/nu13062101.
- Cullen W. First lines of the practice of physic. M.: Bell&Bradfute; 1796.
- Enzi G., Busetto L., Inelmen E.M. et al. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity



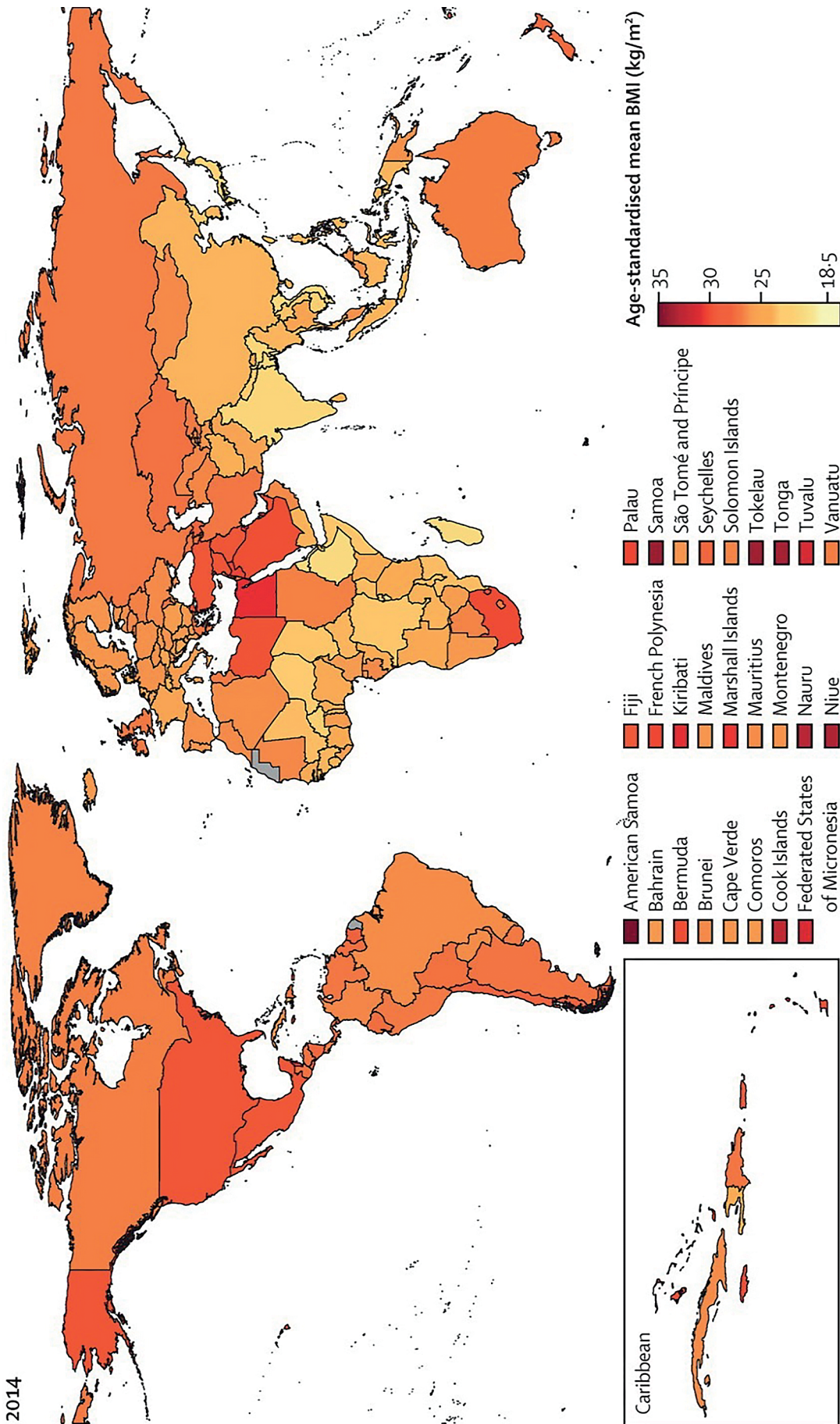
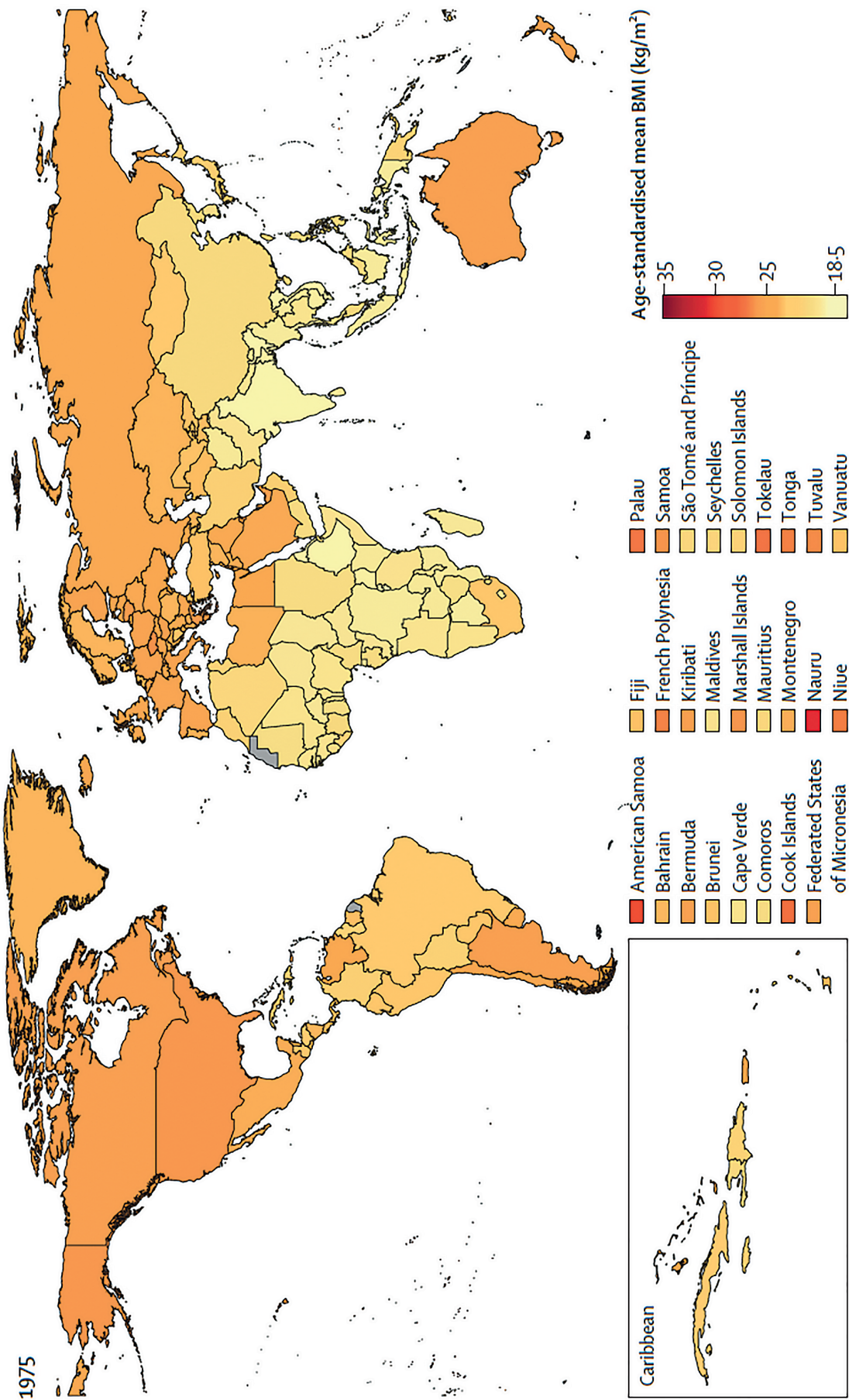


Рис. 1. Стандартизированный по возрасту средний индекс массы тела у женщин в разбивке по странам в 1975 и 2014 гг. [21]

Fig. 1. Age-standardized average body mass index for women by country in 1975 and 2014 [21]



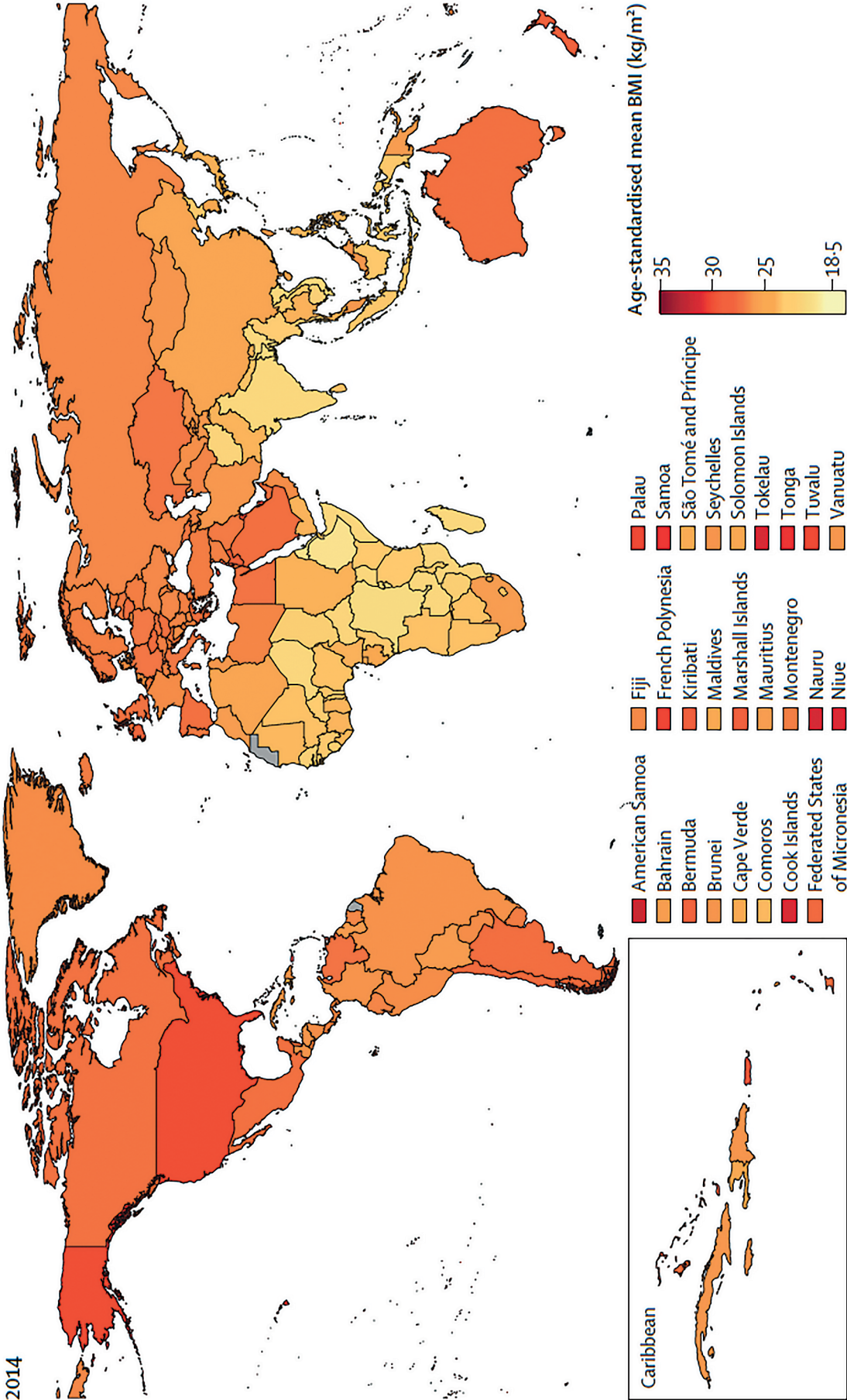


Рис. 2. Стандартизированный по возрасту средний индекс массы тела у мужчин в разбивке по странам в 1975 и 2014 гг. [21]

Fig. 2. Age-standardized average male body mass index by country in 1975 and 2014 [21]

- in Joannes Baptista Morgagni's «De sedibus et causis morborum per anatomen indagata». International journal of obesity and related metabolic disorders. 2003; 4: 534–5. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802268.
27. Flemyng M.A. Discourse on the nature, causes, and cure of corpulency. M.: Royal Society; 1757.
 28. Haslam D. Obesity: a medical history. Obesity Reviews. 2007; SI: 31–6. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00314.x.
 29. Priesel R., Frey R., Frey L. Fettsucht im Kindesalter. M.: F. Enke; 1938.
 30. Quételet A. Recherches Sur Le Poids De L'homme Aux Différens ages. M.: L. Haumanandco; 1833.
 31. Russo G.L., Siani A., Fogliano V. et al. The Mediterranean diet from past to future: key concepts from the second «Ancel keys» international seminar. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2021; 3: 717–32. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.12.020.
 32. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19,2 million participants. M.: The Lancet; 2016.
 33. Troitskaia I., Avdeev A. The first Russian nomenclature of diseases and diagnostics of causes of death in the XIX century: a particular case. Population and Economics. 2018; 4: 1–46. DOI: 10.3897/popeco.2.e36059.
 34. Venner T. Via recta ad vitam longam. M.: Bishop; 1638.
 35. Wadd W. Comments on corpulency, lineaments on leanness. M.: Ebers&Co; 1839.
 36. World Health Organization. Obesity and overweight. Доступен по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.
-
- ## REFERENCES
-
1. Vasilevskij D.I., Balandov S.G., Anisimova K.A., Davletbaeva L.I. Ozhirenie — social'no-znachimaya medicinskaya problema sovremennosti. [Obesity is a socially significant medical problem of our time]. Russian Biomedical Research. 2019; 4(3): 29–33. (in Russian).
 2. Vasil'eva E.I. Fizicheskoe razvitie detej. Moskva: izdatel'stvo IGMU; 2013. (in Russian).
 3. Voroncov I.M., Mazurin A.V. Propedeutika detskih boleznej. [Propaedeutics of childhood diseases]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ., 2009. (in Russian).
 4. Gil'debrandt G.F. Nachal'nye osnovaniya vseobshchej patologii. [The initial foundations of universal pathology]. Moskva: tipografiya Gosudarstvennoj medicinskoj kollegii; 1800. (in Russian).
 5. Gregori D. Osobennaya fiziologiya i vseobshchaya patologiya. [Special physiology and general pathology]. Moskva: Medicinskaya tipografiya; 1809. (in Russian).
 6. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A. i dr. Ozhirenie: ocenka i taktika vedeniya pacientov. [Obesity: assessment and management of patients]. Moskva: Siliceya-Poligraf; 2021. (in Russian).
 7. Korolenko C., Dmitrieva N., Shpiks T. Psihologiya zavisimosti. [Psychology of addiction]. Moskva: LAP Lambert Academic Publishing; 2007. (in Russian).
 8. Markoni L. Ozhirenie, ego posledstvie i lechenie. [Obesity, its consequences and treatment]. Moskva: himiko-farmaceuticheskoe obshchestvo «Fakir»; 1907. (in Russian).
 9. Mezhdunarodnaya Federaciya Diabeta (IDF): konsensus po kriteriyam metabolicheskogo sindroma. Novosti mirovoj mediciny. Ozhirenie i metabolizm. [Obesity and metabolism]. 2005; 3: 47–9. (in Russian).
 10. Myasnikov A.L. Propedeutika vnutrennih boleznej. [Propaedeutics of internal diseases]. Moskva: Medgiz Publ.; 1944. (in Russian).
 11. Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Bolotova N.V. i dr. Klinicheskie rekomendacii. Ozhirenie u detej. [Obesity in children]. Problemy endokrinologii. 2021; 5: 67–83. DOI: 10.14341/probl12802. (in Russian).
 12. Manueva R.S. Fizicheskoe razvitie detej i podrostkov. Pokazateli. Metody ocenki. [Physical development of children and adolescents. Indicators. Assessment methods]. Moskva: izdatel'stvo IGMU; 2018. (in Russian).
 13. Salihova A.F., Farhutdinova L.M., Allaberdina D.U. Ozhirenie — epidemiya XXI veka. Istoriya issledovaniya i sovremennyy vzglyad na problemu. [Obesity is an epidemic of the 21st century. History of the study and modern view of the problem]. Vestnik Akademii nauk Respubliki Bashkortostan. 2012; 1: 32–8. (in Russian).
 14. Smirnova N.N., Kuprienko N.B., Petrenko Yu.V., Novikova V.P. Materinskoe ozhirenie i sistema «mat'–placenta–plod»: dokazannye mekhanizmy vliyaniya. [Maternal obesity and the “mother-placenta-fetus” system: proven mechanisms of influence]. Children's medicine of the North-West. 2021; 9(3): 31–9. (in Russian).
 15. Tyrtova L.V., Parshina N.V., Skobeleva K.V. Geneticheskie i epigeneticheskie aspekty ozhireniya i metabolicheskogo sindroma, vozmozhnosti profilaktiki v detskom vozraste. [Genetic and epigenetic aspects of obesity and metabolic syndrome, possibilities of prevention in childhood]. Pediatr. 2013; 4(2): 3–11. DOI: 10.17816/PED423-11. (in Russian).
 16. Tarabrina A.A., Ogorodova L.M., Fedorova O.S. Visceral'noe ozhirenie: terminologiya, izmerenie i svyaz' s vospaleniem. [Visceral obesity: terminology, measurement and relationship to inflammation]. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2022; 4: 293–7. DOI: 10.15690/vsp.v21i4.2433. (in Russian).
 17. Tur A.F. Propedeutika detskih boleznej. [Propaedeutics of childhood diseases]. Moskva: Medgiz; 1940. (in Russian).
 18. Ule P., Vagner E. Rukovodstvo k obshchej patologii. [Guide to general pathology]. Moskva: tipografiya I. Ogrizko; 1864. (in Russian).

19. Charukovskij P.A. Obshchaya patologicheskaya semiotika ili uchenie o priznakah boleznej voobshche. [General pathological semiotics or the study of signs of diseases in general]. Moskva: tipografiya Imperatorskogo Vospitatel'nogo doma; 1825. (in Russian).
20. Shabrov A.V. Metabolicheskij sindrom. [Metabolic syndrome]. Moskva: izdatel'stvo SPbGPMU; 2020. (in Russian).
21. Shlyahto E.V., Nedogoda S.V., Konradi A.O. Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i associirovannyh s nim zabolevanij. [Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases]. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii; 2017. (in Russian).
22. Schmidt A., Lyut'e. Klinicheskaya diagnostika i propedevtika vnutrennih boleznej. [Clinical diagnosis and propaedeutics of internal diseases]. Moskva: tovarishchestvo «Pechatnya S.P. Yakovleva»; 1911. (in Russian).
23. Ebshtejn V. Tuchnost' (corpulenz) i ee lechenie na fiziologicheskikh osnovah. [Obesity (corpulenz) and its treatment on a physiological basis]. Moskva: izdatel'stvo K.L. Rikera; 1884. (in Russian).
24. Crudele L., Piccinin E., Moschetta A. Visceral Adiposity and Cancer: Role in Pathogenesis and Prognosis. *Nutrients*. 2021; 6: 2101. DOI: 10.3390/nu13062101.
25. Cullen W. First lines of the practice of physic. M.: Bell&Bradfute; 1796.
26. Enzi G., Busetto L., Inelmen E.M. et al. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's «De sedibus et causis morborum per anatomen indagata». *International journal of obesity and related metabolic disorders*. 2003; 4: 534–5. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802268.
27. Flemmyng M.A. Discourse on the nature, causes, and cure of corpulency. M.: Royal Society; 1757.
28. Haslam D. Obesity: a medical history. *Obesity Reviews*. 2007; SI: 31–6. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00314.x.
29. Priesel R., Frey R., Frey L. Fettsucht im Kindesalter. M.: F. Enke; 1938.
30. Quételet A. Recherches Sur Le Poids De L'homme Aux Différens ages. M.: L. Haumanandco; 1833.
31. Russo G.L., Siani A., Fogliano V. et al. The Mediterranean diet from past to future: key concepts from the second «Ancel keys» international seminar. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021; 3: 717–32. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.12.020.
32. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19,2 million participants. M.: The Lancet; 2016.
33. Troitskaia I., Avdeev A. The first Russian nomenclature of diseases and diagnostics of causes of death in the XIX century: a particular case. *Population and Economics*. 2018; 4: 1–46. DOI: 10.3897/popecon.2.e36059.
34. Venner T. Via recta ad vitam longam. M.: Bishop; 1638.
35. Wadd W. Comments on corpulency, lineaments on leanness. M.: Ebers&Co; 1839.
36. World Health Organization. Obesity and overweight. Доступен по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/detail/obesity-and-overweight>.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.88.52.002

УДК 616-092.19+616.94+616.381-002-031.81

ИММУНОЛОГИЯ СЕПСИСА

© Сергей Григорьевич Щербак^{1, 2}, Дмитрий Александрович Вологжанин^{1, 2},
Александр Сергеевич Голота¹, Татьяна Аскаровна Камилова¹,
Андрей Михайлович Сарана^{2, 3}, Станислав Вячеславович Макаренко^{1, 2}

¹ Городская больница № 40 Курортного района. 191024, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9

² Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

³ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга. 191023, г. Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., 1

Контактная информация: Александр Сергеевич Голота — к.м.н., доцент кафедры последипломного медицинского образования. E-mail: golotaa@yahoo.com ORCID ID: 0000-0002-5632-3963 SPIN 1537-9822

Для цитирования: Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Сарана А.М., Макаренко С.В. Иммунология сепсиса // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 18–39. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.88.52.002>

Поступила: 05.04.2023

Одобрена: 11.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. Сепсис — это тяжелая системная инфекция с дисфункцией органов, требующая неотложных действий. При недостаточно оперативном и эффективном вмешательстве летальность превышает 30%. Неоднородность сепсиса является причиной неудач клинических испытаний иммуномодулирующей терапии пациентов с сепсисом. Из-за недостаточного понимания патогенеза этой неоднородности методы лечения, казавшиеся многообещающими в доклинических условиях, не имели успеха в клинических испытаниях. Отчасти отсутствие эффективности связано с применением универсального подхода ко всем пациентам с сепсисом. Диагностические и терапевтические стратегии, учитывающие индивидуальные особенности пациента, не получили широкого распространения в области сепсиса. Необходим переход к более персонализированному лечению по всем трем направлениям лечения сепсиса: антибиотикотерапии, реанимации и поддержке органов. Именно поэтому предпринимаются попытки стратифицировать пациентов на более однородные группы на основе общих для группы прогностических и предиктивных характеристик иммунного ответа. Такой подход является ключом к прецизионной медицине с отбором на основе патофизиологического механизма тех пациентов, кто с большей вероятностью ответит на специфическую терапию. Проблема заключается в относительно ограниченном понимании механизмов, управляющих иммунопатологией сепсиса. После десятилетий исследований сепсис остается нечетко определенным, и ни одно определение сепсиса не отражает сложность синдрома. Углубленный анализ фенотипических различий выявляет субгруппы пациентов, которым действительно помогают определенные вмешательства. Транскриптомный анализ цельной крови, плазмы и отдельных популяций иммунных клеток идентифицировал сигнатуры генной экспрессии, позволяющие не только отличить сепсис от синдрома неинфекционного системного воспалительного ответа, но и выделить эндотипы сепсиса с разными иммунными профилями и разными ответами на терапию, определяемые патофизиологическим механизмом. Таким образом, растет интерес к более индивидуальному подходу к лечению сепсиса, но лучшие средства его реализации еще не определены, поэтому накопление информации продолжается.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сепсис; системная инфекция; полиорганная дисфункция; иммунопатология сепсиса; транскриптомный анализ; эндотипы сепсиса; персонализированное лечение.

SEPSIS IMMUNOLOGY

© Sergey G. Scherbak^{1, 2}, Dmitry A. Vologzhanin^{1, 2}, Aleksandr S. Golota¹,
Tatyana A. Kamilova¹, Andrey M. Sarana^{2, 3}, Stanislav V. Makarenko^{1, 2}

¹ City Hospital № 40 of the Kurortny District. Borisov st., 9, Sestroretsk, Russian Federation, 191024

² Saint Petersburg State University. Universitetskaya embankment, 7–9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

³ Health Committee of the Administration of Saint Petersburg. Malaya Sadovaya st., 1, Saint Petersburg, Russian Federation, 191023

Contact information: Aleksandr S. Golota — Candidate of Medical Sciences, associate Professor of postgraduate medical education department. E-mail: golotaa@yahoo.com ORCID ID: 0000-0002-5632-3963 SPIN 1537-9822

For citation: Scherbak SG, Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA, Sarana AM, Makarenko SV. Sepsis immunology. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):18-39. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.88.52.002>

Received: 05.04.2023

Revised: 11.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. Sepsis is a severe systemic infection with organ dysfunction that requires urgent action. With insufficiently prompt and effective intervention, mortality exceeds 30%. The heterogeneity of sepsis is the reason for the failure of clinical trials of immunomodulatory therapy in patients with sepsis. Due to insufficient understanding of the pathogenetic causes of this heterogeneity, treatments that seemed promising in the preclinical setting have not been successful in clinical trials. The lack of effectiveness is somewhat due to the application of a one-size-fits-all approach to patients with sepsis. Diagnostic and therapeutic strategies that take into account the individual characteristics of the patient are not widely used in the field of sepsis. A shift to more personalized care is needed in all three areas of sepsis management: antibiotic therapy, resuscitation, and organ support. Therefore, attempts are being made to stratify patients into more homogeneous groups based on common prognostic and predictive characteristics of the immune response for the group. This approach is the key to precision medicine, with selection on the basis of pathophysiological mechanism of those patients who are more likely to respond to specific therapy. The problem lies in the relatively limited understanding of the mechanisms governing the immunopathology of sepsis. After decades of research, sepsis remains ill-defined, and no single definition of sepsis captures the complexity of the syndrome. An in-depth analysis of phenotypic differences reveals subgroups of patients who are actually helped by certain interventions. Transcriptome analysis of whole blood, plasma, and individual populations of immune cells identified gene expression signatures that not only distinguish sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome, but also distinguish sepsis endotypes with different immune profiles and different responses to therapy, which are determined by the pathobiological mechanism. Thus, there is growing interest in a more individual approach to the management of sepsis, but the best means of implementing it have not yet been identified, so information continues to accumulate.

KEY WORDS: sepsis; systemic infection; multiple organ dysfunction; sepsis immunopathology; transcriptomic analysis; sepsis endotypes; personalized treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис является основной причиной летальности госпитализированных пациентов, на которую приходится до 20% всех смертей в мире [54]. Внутрибольничная летальность от сепсиса составляет 25–30%, а частота септического шока у пациентов с сепсисом достигает 40–60% [38]. Ежегодно в мире регистрируют почти 50 миллионов случаев сепсиса, наиболее распространены бактериальные

инфекции дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта. Каждый второй выживший после сепсиса пациент повторно госпитализируется не реже одного раза в год [51].

Сепсис — это аномальная системная реакция иммунной системы на инфекцию. Часто за гипervоспалительной реакцией следует иммуносупрессивная фаза, во время которой могут возникать вторичные инфекции и полиорганная дисфункция [34]. Или иммунная реакция пациентов с сепсисом демонстрирует признаки одновременно гипervоспаления и иммуносупрес-

сии с участием разных типов клеток и систем органов [14]. Сепсис, как его определяют в настоящее время, «не монолитное заболевание, а разрозненный набор симптомов с различными исходами», с широким спектром гетерогенных неспецифических клинических картин [34]. Несбалансированное воспаление и глубокая стойкая иммуносупрессия при сепсисе повышает восприимчивость к вторичным инфекциям и летальность пациентов [5]. При этом патогены уклоняются от защитных механизмов и продолжают размножаться. В этом несбалансированном ответе многие из иммунных механизмов, первоначально активированных для защиты, становятся вредными, что связано как с чрезмерным воспалением, так и с подавлением иммунитета. Стойкая иммунная стимуляция при сепсисе вызвана не только вторжением патогенов, но и высвобождением аларминов — эндогенных молекул, ассоциированных с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMP), из поврежденных клеток [14].

Третий Международный научно-медицинский альянс «Сепсис-3» определил сепсис как состояние мультисистемной органной дисфункции, вторичной по отношению к нерегулируемой реакции человека на инфекцию, а септический шок — как разновидность сепсиса с выраженными молекулярными, клеточными и метаболическими нарушениями, связанными с более высоким риском летальности, чем только при сепсисе [45, 46]. В дефинициях «Сепсис-3» термины «нарушение регуляции» и «реакция хозяина» не имеют явного определения, но концептуализируются как неадекватные реакции иммунной и неиммунных систем, которые являются причиной дисфункции органов и смерти. В настоящее время лечение сепсиса продолжает поддерживаться вмешательствами, сосредоточенными на антибиотиках, реанимации и поддержке органной дисфункции [18].

ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА

Сложный и динамичный иммунный ответ при сепсисе включает в себя как провоспалительные, так и противовоспалительные механизмы, со значительной индивидуальной вариабельностью. В то время как его начальная фаза характеризуется неконтролируемым воспалением, вызывающим повреждение тканей, у пациентов с сепсисом также обнаруживается глубокая иммуносупрессия, ассоциированная с высокой распространенностью

вторичных оппортунистических инфекций и способствующая отдаленной летальности выживших после сепсиса [32]. Септический процесс проявляется секрецией про- и противовоспалительных медиаторов. Эти ответы не являются взаимоисключающими и представляют собой континуум иммунной регуляции, который развивается от острого воспаления до разрешения воспалительного процесса или стойкого иммунопаралича. Показатели провоспалительной фазы, противовоспалительной фазы и фазы иммунопаралича коррелируют с летальностью пациентов с сепсисом [59].

Хотя бактерии, вирусы, грибки и другие инфекционные патогены различаются по структуре, вирулентности и механизмам заражения, все они содержат патоген-ассоциированные молекулярные структуры (pathogen-associated molecular patterns, PAMP). Наиболее изученные PAMP при сепсисе — бактериальный липополисахарид (ЛПС) и флагеллин. К PAMP относятся также β -глюкан, липопроотеины, гликопротеины, РНК и ДНК бактерий, микоплазмы, микобактерий, грибов и вирусов. Иммунная система обнаруживает PAMP вторгшихся патогенов благодаря мембраносвязанным и внутриклеточным рецепторам PRR (pattern recognition receptor), которые экспрессируются многими иммунными и паренхиматозными клетками. К PRR относятся семейства рецепторов TLR (Toll-like receptor), NLR (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors-like receptor), CLR (C-type lectin receptor), RLR (retinoic acid-inducible gene-I-like receptor), фагоцитарные рецепторы (scavenger receptors) и цитозольные сенсоры РНК и ДНК [58]. PRR активируют сборку инфламмасом — цитозольных полипротеиновых олигомеров в клетках врожденного иммунитета и секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Сбалансированный иммунный ответ на инфекцию обычно локализован и характеризуется строгим контролем воспалительных, противовоспалительных и восстановительных реакций с элиминацией микроорганизмов и возвращением к нормальному гомеостазу. При таком защитном иммунном ответе различные типы клеток активируются взаимодействием между PAMP и PRR, запускающим внутриклеточные сигнальные каскады и активацию ключевых транскрипционных факторов, таких как NF- κ B (nuclear factor κ B) и AP-1 (activator protein 1), которые координируют воспалительные реакции [27]. Сосудистый эндотелий поддерживает защитный иммунный ответ, увеличивая экспрес-

сию адгезионных молекул, обеспечивающих миграцию и прикрепление иммунных клеток к очагам инфекции. Адаптивная иммунная система запускается путем презентации микробных антигенов дендритными и другими антиген-презентирующими клетками Т- и В-лимфоцитам, что приводит к выработке патоген-специфичных антител. При сепсисе тонкий баланс про- и противовоспалительных процессов нарушен, что делает иммунную защиту неэффективной и даже разрушительной для организма [51].

Наиболее известными DAMP являются фибриноген, фибронектин, нуклеиновые кислоты, гистоны, белки теплового шока, мочевая кислота, АТФ, цитохром С, молекулы S100, HMGB1 (high mobility group box-1) и сывороточный амилоид А. Взаимодействие PRR с RAMP/DAMP активирует внутриклеточные NF- κ B, IRF- (IFN response factor), MAPK- (mitogen-activated protein kinase) и PI3K/Akt/mTOR- (phosphoinositide 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin)-зависимые сигнальные пути, регулирующие экспрессию цитокинов, белков острой фазы воспаления, костимуляторов, молекул адгезии, главного комплекса гистосовместимости и метаболизма. Строгий контроль этих путей необходим для восстановления гомеостаза в процессе выздоровления [5].

Роль микробиоты кишечника в формировании иммунной системы значительная, но не ключевая.

Триллионы комменсальных микробов, колонизирующих кишечник, играют важную роль в гомеостазе и защите хозяина от вторжения патогенов. Здоровая микробиота обеспечивает устойчивость к инвазии и колонизации вредных микроорганизмов, поддерживает барьерную функцию эпителия, вырабатывает антибактериальные пептиды и регулирует гомеостаз нейтрофилов. Одним из плейотропных эффектов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), основных метаболитов, продуцируемых микробиотой, является их способность стимулировать дифференцировку моноцитов в макрофаги. КЦЖК кишечного происхождения влияют на иммунологическую среду в легких. Кроме того, взаимодействие кишечных бактерий с эпителием кишечника индуцирует дифференцировку Т-хелперов 17 (Th17) и способствует продукции IgA В-клетками. Нарушения микробиоты кишечника predispose к сепсису за счет повышения проницаемости кишечного барьера и транслокации патобионтов к отдаленным

органам [2]. Комменсальные грамотрицательные бактерии, которые экспрессируют ЛПС, активируют выработку IL-17A лимфоидными клетками, индуцируя сигнальный каскад рецептора TLR4. Последний вызывает усиление экспрессии колониестимулирующего фактора гранулоцитами плазмы и активирует механизмы врожденного иммунитета [22].

Сепсис оказывает разрушительное воздействие на состав микробиоты. Микробиота практически у всех пациентов с тяжелым сепсисом серьезно нарушена. Кишечная микробиота пациента с сепсисом характеризуется уменьшением разнообразия и количества комменсалов и чрезмерным ростом оппортунистических патогенов. Эти нарушения у пациентов в критическом состоянии связаны с множеством негативных последствий, таких как пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких, увеличение числа повторных инфекций и повторных госпитализаций [20]. Изменение комменсальной микробиоты может ограничить или блокировать ее защитные иммуномодулирующие эффекты и уменьшить выработку полезных метаболитов, таких как КЦЖК [2], во время тяжелой пневмонии и абдоминального сепсиса [29].

Провоспалительные механизмы развития сепсиса

Гипервоспаление при сепсисе обусловлено активацией лейкоцитов и эндотелиальных клеток, систем комплемента и коагуляции, усиленной продукцией цитокинов и кислородных радикалов. Неконтролируемая активность этих провоспалительных и прокоагулянтных механизмов играет ключевую роль в патогенезе сепсиса. Воспаление при сепсисе усиливается активированными нейтрофилами, которые высвобождают активные формы кислорода и протеазы, включая миелопероксидазу, эластазу и катепсин G. Протеазы входят в состав нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular trap, NET), которые представляют собой сети внеклеточных хроматиновых волокон, высвобождаемые активированными нейтрофилами, и помимо протеаз содержат антимикробные пептиды, гистоны и ДНК. NET вносят вклад в механизмы антибактериальной защиты, захватывая и убивая бактерии. Разрушение NET увеличивает бактериальную нагрузку и летальность при экспериментальном сепсисе, демонстрируя значение NET в защите хозяина. Кроме того, чрезмерное количество NET

при сепсисе приводит к нетозу (NETosis), повреждению сосудов и тканей и перегрузке системы коагуляции, способствуя диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови (ДВС-синдрому), адгезии, активации и агрегации тромбоцитов, тромбозу и органной недостаточности. Образование NET является прогностическим фактором развития ДВС-синдрома и летальности у пациентов с сепсисом, что дополнительно указывает на роль NET в коагулопатии, связанной с сепсисом [1, 51, 58].

Среди многих элементов иммунитета, участвующих в гипервоспалении, связанном с сепсисом, особое место занимают цитокины. Термин «цитокиновый шторм» обозначает чрезмерное системное высвобождение провоспалительных цитокинов, которое играет важную роль в повреждении тканей. Высокие концентрации ферритина в плазме могут идентифицировать пациентов с сепсисом и синдромом, подобным «синдрому активации макрофагов» (macrophage activation-like syndrome, MALS), которые составляют 3–4% общего числа пациентов с сепсисом [27]. MALS у пациентов с сепсисом ассоциирован с ранней (в течение 10 дней) летальностью. Аутокринная петля гиперсекреции IL-1 β приводит к цитокиновому шторму (IL-6, IL-18, ферритин и IFN- γ). Пациенты, отвечающие критериям «Сепсис-3» и MALS, характеризуются гепатобилиарной дисфункцией, цитопенией двух-трех клеточных линий, сильно повышенным уровнем макрофагального sCD163 и ДВС-синдромом. Гиперферритинемия считается биомаркером гипервоспаления [18]. Устранение таких цитокинов, как TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 и IL-18, обеспечивает надежную защиту от повреждения органов и смерти [51].

Гипервоспаление при сепсисе усугубляется тесным взаимодействием между различными медиаторными системами. Между системой коагуляции и системой комплемента, происходящих из общих предковых путей, существуют тесные связи. Активация системы комплемента приводит к высвобождению анафилатоксинов C3a и C5a, которые обладают мощной провоспалительной активностью, включая привлечение и активацию лейкоцитов, эндотелиоцитов и тромбоцитов, регулируют сосудистый кровоток, повышают проницаемость сосудов и способствуют миграции и адгезии лейкоцитов. Неконтролируемая активация комплемента может повредить ткани и органы. Активация системы коагуляции считается частью врожденного

иммунного ответа на вторгающийся патоген, определяемой термином «иммунотромбоз» [51]. Факторы коагуляции могут активировать систему комплемента и наоборот. Например, тромбин индуцирует образование C3a и C5a, а C5a — экспрессию фактора коагуляции тромбопластина (тканевого фактора) на эндотелиальных клетках. При патологических состояниях большое количество биоактивного тканевого фактора присутствует во внеклеточных микровезикулах, которые могут связываться с активированными тромбоцитами, нейтрофилами и эндотелиальными клетками, усиливая коагуляцию. NET стимулируют активацию и агрегацию тромбоцитов, активированные тромбоциты привлекают и активируют нейтрофилы, снижая их порог образования NET [58]. Ингибирование коагуляции ослабляет антибактериальную защиту, а при сепсисе активация системы коагуляции становится несбалансированной, что приводит к микротромбозу. ДВС-синдром является наиболее тяжелым проявлением сепсис-ассоциированной коагулопатии и помимо тромбоза может привести к кровотечению. Ключевую роль в формировании протромботического состояния при сепсисе играет вызванное воспалением разрушение гликокаликса, покрывающего эндотелий и необходимого для поддержания его антикоагулянтных свойств. Тромбоциты дополнительно способствуют коагуляции и воспалению как непосредственно через межклеточные контакты (например, образование комплексов с лейкоцитами), так и косвенно через высвобождение протеаз и других медиаторов. Тромбоциты увеличивают адгезию эндотелиальных клеток и экстравазацию лейкоцитов в местах воспаления, усиливают активацию нейтрофилов, повышают активность факторов коагуляции [28].

Пироптоз — воспалительный тип программированной гибели клеток, который играет важную роль при сепсисе. Пироптоз разрушает инфицированные клетки и способствует высвобождению внутриклеточных патогенов для фагоцитоза и уничтожения иммунными клетками. Умеренный пироптоз защищает организм от инфекции, но чрезмерная активация пироптоза усугубляет течение сепсиса и септического шока. Целостность клеточной мембраны нарушается активностью инфламмасомы — белкового комплекса, который идентифицирует инфекционные стимулы и индуцирует активацию цистеин-аспарататных протеаз (каспаз), образующих микропоры в клеточной мембране с последу-

ющим ее разрывом, высвобождением цитоплазматического содержимого и выраженной воспалительной реакцией. При сепсисе каспазы-4/5/11 связывают ЛПС, продуцируемый внутриклеточными бактериями, а затем вызывают пироптоз. Из пироптотических клеток высвобождаются провоспалительные факторы, приводящие к цитокиновому шторму, и факторы коагуляции, приводящие к имунотромбозу. На экспериментальных моделях сепсиса подтверждена эффективность стратегии лечения, заключающейся в ингибировании каспазы-1 и каспазы-11. Ядерный белок HMGB1 (high mobility group box 1), действующий как DAMP и образующий молекулярный комплекс с ЛПС, активирует гасдермин D (gasdermin) — конечный эффекторный белок, который непосредственно запускает процесс пироптоза, что вместе с образованием пор в клеточной мембране необходимо для высвобождения тканевого фактора из пироптотических клеток. Пироптоз клеток печени коррелирует со степенью септического повреждения печени, при этом количество связанных с пироптозом белков, таких как каспаза-1 и инфламасома NLRP3, увеличивается. Чрезмерная активация пироптоза гепатоцитов высвобождает большое количество воспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF- α и IL-1 β , что еще больше усугубляет повреждение клеток печени. Ингибирование связанных с пироптозом белков может уменьшить повреждение печени. Исследование пироптоза при сепсисе с помощью Киотской энциклопедии генов и геномов (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) идентифицировало 15 узловых генов-хабов и механизмы, связанные с пироптозом. Центральные гены этой сети (*TNFA*, *IL1B*, *AKT1*, *CASP1* и *STAT3*) экспрессируются на высоком уровне в тканях легких, в тимусе и лимфоцитах. Анализ KEGG показал, что пироптоз играет жизненно важную роль при сепсисе через NLRP3-, PI3K/AKT- и MAPK/JNK-зависимые сигнальные пути [61].

ИММУННАЯ СУПРЕССИЯ ПРИ СЕПСИСЕ

«Нарушенный ответ хозяина на инфекцию», отраженный в определении «Сепсис-3» [46], относится к одновременным несбалансированному гипервоспалению и подавлению иммунитета. Противовоспалительные реакции регулируют воспаление, облегчают механизмы репарации и способствуют восстановлению гомеостаза. Однако при сепсисе несбалансированные противовоспалительные реакции могут привести к стойкой иммуносу-

прессии, что делает пациента восприимчивым к вторичным инфекциям, в том числе вызываемым реактивацией условно-патогенных микроорганизмов и латентных вирусов [50].

Отличительной чертой септической иммуносупрессии является дисфункция моноцитов и снижение способности генерировать TNF- α , IL-6 и другие провоспалительные цитокины в ответ на воспалительные стимулы («толерантность к ЛПС»), тогда как их способность секретировать противовоспалительные медиаторы, такие как IL-10 и антагонист рецептора IL-1, либо не изменена, либо усилена. Сниженная экспрессия на моноцитах крови антигенов HLA-DR служит суррогатным маркером сепсис-индуцированной иммуносупрессии [25]. Менее 5% изолированных у пациентов с сепсисом моноцитов проявляют нормальную реакцию на экзогенные воспалительные стимулы, что свидетельствует о глубокой системной дисфункции [59]. Противовоспалительный фенотип лейкоцитов крови в толерантном к ЛПС состоянии обнаружен в резидентных моноцитах пациентов, умерших от септического шока [33]. В перепрограммировании иммунных клеток при сепсисе участвует эпигенетическая регуляция экспрессии генов, в частности посредством модификаций гистонов и метилирования ДНК. Макрофаги, толерантные к ЛПС, обнаруживают репрессивную модификацию гистонов в промоторах генов, кодирующих IL-1 β и TNF- α . Транскриптомика мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с сепсисом выявила экспансию уникальной популяции моноцитов CD14⁺, названной MS1, которая (в отличие от других моноцитов CD14⁺) демонстрирует иммуносупрессивный фенотип, а именно — сниженную экспрессию HLA класса II, NF- κ B и TNF- α при стимуляции ЛПС [41].

Экзосомы — это циркулирующие в крови биологически активные фрагменты клеток, которые содержат белки и нуклеиновые кислоты (в том числе микроРНК). Во время сепсиса циркулирующие экзосомы играют противовоспалительную роль, усиливая иммуносупрессию, включая подавление экспрессии рецептора TLR4. У хирургических больных с сепсисом подавлен иммунный ответ на стресс и бактерии и значительно снижена экспрессия белков, связанных с иммунитетом. В системе *in vitro* моноциты, обработанные экзосомами, изолированными из крови пациентов с сепсисом, продемонстрировали значительное снижение продукции

TNF- α по сравнению с моноцитами, обработанными экзосомами от пациентов без сепсиса из контрольной группы (246 vs 1684 пг/мл). Это предполагает регуляторную роль циркулирующих экзосом в TLR4-сигналинге и генерации TNF- α . Одним из важных аспектов иммунной регуляции является способность подавлять начальную провоспалительную фазу, чтобы предотвратить пагубные последствия длительного воспаления. Авторы предположили, что через циркулирующие экзосомы моноцитарного происхождения иммунная система формирует системный регуляторный сигнал перехода от провоспалительного ответа к противовоспалительному [59].

Иммуносупрессия у пациентов с сепсисом вовлекает различные типы иммунных клеток. Развивается истощение популяций дендритных клеток, Т- и В-клеток вследствие усиленного апоптоза (особенно В-клеток памяти), функциональное истощение Т- и В-клеток. Происходит также эпигенетическое перепрограммирование клеток, снижение экспрессии провоспалительных цитокинов, костимулирующих и антигенпрезентирующих молекул, повышение экспрессии противовоспалительных цитокинов и ингибирующих молекул контрольных точек. Истощенный фенотип оставшихся В-лимфоцитов характеризуется сниженной экспрессией молекул HLA класса II и повышенной продукцией противовоспалительного цитокина IL-10. Нарушение аутофагии, которая удаляет избыточные или дисфункциональные клеточные компоненты, также способствует иммуносупрессии [51]. Т-клетки CD8 крови, селезенки и легких пациентов с сепсисом демонстрируют нарушение цитотоксической функции и ослабленную продукцию IL-2 и IFN- γ . Нейтрофилы проявляют при сепсисе нарушение миграции к различным хемоаттрактантам и киназной активности по сравнению с пациентами в крайне тяжелом состоянии без инфекции, что указывает на иммуносупрессивный фенотип септических нейтрофилов. Противовоспалительная среда при сепсисе формируется увеличением количества клеток-супрессоров миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSC), которые стимулируют рост регуляторных Т-клеток (Treg) и ингибируют функции эффекторных иммунных клеток, особенно лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток [24]. Уникальный для пациентов с сепсисом фенотип моноцитов CD14⁺, обозначенный MS1, определяется высокой экспрессией генов *RETN*, *S100A8*, *ALOX5AP*

и *IL1R2* и ассоциирован с сепсис-индуцированной иммуносупрессией. Генная сигнатура клеток MS1 отличает сепсис от стерильного воспаления [41]. В системах совместного культивирования клетки MS1 ингибировали пролиферацию Т-клеток и активацию эндотелиальных клеток, что свидетельствует об их иммуносупрессивных свойствах [42].

В подавлении иммунитета, вызванном сепсисом, участвуют регуляторы иммунных контрольных точек — мембраносвязанные белки и их лиганды, которые направляют иммунный ответ (ингибирующий или стимулирующий) на специфический антиген. Регулятор контрольной точки, изучаемый в контексте сепсиса, — белок PD-1 (programmed cell death-1). У пациентов с сепсисом наблюдается повышенная экспрессия рецептора PD-1 (programmed cell death-1) на Т-клетках, моноцитах и гранулоцитах. Активация PD-1 на Т-клетках приводит к высвобождению иммуносупрессивных молекул и апоптозу. Повышенная экспрессия рецептора PD-1 на Т-клетках и его лигандов PD-L1 и PD-L2 на антигенпрезентирующих клетках ассоциирована с нарушением пролиферативной способности и апоптозом Т-клеток, лимфопенией, увеличением частоты нозокомиальных инфекций и повышенной летальностью пациентов с сепсисом [55].

Повышенная экспрессия PD-L1 на моноцитах и нейтрофилах коррелирует со сниженной способностью к фагоцитозу, а антитела против PD-1 усиливают фагоцитарную способность лейкоцитов крови у пациентов с сепсисом. Ингибиторы PD-1 и/или PD-L1 отменяют вызванную сепсисом иммуносупрессию, как показали результаты клинических испытаний фазы I и фазы II антител против PD-L1 у пациентов с сепсисом [25, 26, 57]. Негативный регулятор контрольных точек CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4), экспрессируемый на Т-клетках, связывает антигены В-клеточной активации B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86). Антитела против CTLA4 подавляют индуцированный сепсисом апоптоз в селезенке и увеличивают выживаемость [51].

На экспериментальной модели показано, что сепсис-ассоциированная пневмония вызывает длительные эпигенетические изменения, которые запускают толерогенную программу обучения резидентных альвеолярных макрофагов и снижают их способность фагоцитировать бактерии [43]. В макрофагах костного мозга мышей, выздоровевших после абдоминального сепсиса, подавлена экс-

прессия эпигенетического фермента MLL1 (mixed-lineage leukemia 1). Эпигенетические модификации, инициированные сепсисом в стволовых клетках костного мозга, приводят к длительному нарушению функции периферических макрофагов [16]. Это означает, что иммуносупрессивные изменения сохраняются в последующих поколениях лейкоцитов, что может иметь долгосрочные последствия, связанные с заболеваемостью и летальностью.

Связанная с сепсисом иммунная супрессия, кроме апоптоза, который уменьшает репертуар эффекторных иммунных клеток, и истощения популяций иммунных клеток, особенно Т-клеток CD4 и CD8, В-клеток, естественных клеток-киллеров и дендритных клеток, характеризуется перепрограммированием антигенпрезентирующих клеток, снижением экспрессии HLA-DR и способности продуцировать провоспалительные цитокины при стимуляции. Дефицит этих важнейших эффекторных функций делает пациентов восприимчивыми к вторичным оппортунистическим инфекциям и реактивирует латентные вирусы [50]. Апоптоз, индуцированный усиленной экспрессией иммуносупрессирующих регуляторов контрольных точек, считается важным фактором летальности, связанным с сепсисом, ингибирование апоптоза повышает выживаемость в экспериментальных моделях сепсиса. Мононуклеарные клетки периферической крови пациентов с сепсисом демонстрируют сниженную способность к продукции цитокинов (характерная черта иммуносупрессии) наряду с метаболическими дефектами, о которых свидетельствует снижение содержания АТФ и НАД⁺, продукции лактата и потребления кислорода, — состояние, называемое иммунометаболическим параличом. В частности, В-лимфоциты при сепсисе демонстрируют фенотип функционального истощения со сниженной экспрессией антигенов HLA класса II и повышенной продукцией противовоспалительного цитокина IL-10 [58].

Центральная нервная система (ЦНС) участвует в регуляции иммунного ответа. Повреждение ЦНС при сепсисе может привести к сепсис-ассоциированной энцефалопатии и нарушению физиологических взаимодействий между ЦНС и иммунной системой. Экспериментальные исследования связывают сепсис-ассоциированную дисфункцию головного мозга с различными иммуносупрессивными эффектами в периферии, включая поляризацию моноцитов/макрофагов типа M2, снижение реакции дендритных клеток на

стимуляцию TLR, нарушение фагоцитоза и продукции активных форм кислорода нейтрофилами, дисбаланс между Treg-клетками и субпопуляциями провоспалительных Т-лимфоцитов. Дисфункция нейромодуляторных механизмов при сепсис-ассоциированной энцефалопатии приводит к возникновению порочного круга между повреждением головного мозга и прогрессирующим аномальным иммунным ответом [40].

НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИММУНОСУПРЕССИИ

Различные генетические варианты иммунных контрольных точек, рецепторов распознавания структур патогенов, цитокинов и других иммунных факторов в значительной степени коррелируют с клиническим течением и/или летальностью от сепсиса. Цитотоксический белок Т-лимфоцитов CTLA4 оказывает ингибирующее действие на иммунный ответ и предотвращает чрезмерную реакцию иммунной системы. Полиморфизм rs231775 *CTLA4* (49A/G) вызывает замену треонина на аланин в молекуле рецептора CTLA4. Мутантный генотип rs231775 GG связан с усиленной активацией и пролиферацией Т-клеток и чаще встречается у пациентов с ревматоидным артритом и аутоиммунным тиреоидитом Хашимото, чем в общей популяции. В моноцентровом исследовании получены данные о сайте rs231775 *CTLA4* как прогностическом факторе для выживаемости пациентов с сепсисом. Анализ выживаемости взрослых пациентов с сепсисом в трех хирургических отделениях интенсивной терапии (ОИТ) выявил сниженный риск 28- и 90-дневной летальности у пациентов с генотипом *CTLA4* rs231775 GG по сравнению с риском у носителей аллеля А. Снижение экспрессии на клеточной поверхности CTLA4 и последующее усиление активации и пролиферации Т-клеток у пациентов с генотипом GG могут быть полезными на иммуносупрессивной стадии сепсиса. Другими словами, генотип GG ослабляет ингибирующую функцию CTLA4, что приводит к менее выраженной сепсис-ассоциированной иммуносупрессии и, следовательно, улучшению клинического течения, особенно в поздней фазе сепсиса [37].

Трансмембранный белок TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3) принадлежит к семейству иммунорегуляторных белков TIM и экспрессируется на цитотоксических Т-клетках CD8, Т-клетках CD4, естественных клетках-киллерах,

регуляторных Т-клетках (Treg), миелоидных, тучных и дендритных клетках и участвует во врожденном и адаптивном иммунном ответе. В зависимости от лиганда, типа экспрессирующих клеток и иммунного статуса человека рецептор TIM-3 либо ингибирует, либо стимулирует иммунный ответ. Гиперэкспрессия TIM-3 подавляет TLR-опосредованную продукцию провоспалительных цитокинов и снижает реактивность макрофагов. Связывание TIM-3 с одним из его лигандов, галектином-9, вызывает апоптоз в Т-клетках CD4 и цитотоксических Т-клетках CD8. Два полиморфизма в гене *HAVCR2*, кодирующем белок TIM-3: миссенс-мутация в сайте rs1036199 (замена аргинина на лейцин) и мутация в сайте rs10515746, активирующая промотор, ассоциированы с повышенной восприимчивостью к аутоиммунным заболеваниям, таким как ревматоидный артрит и рассеянный склероз. Исследование с участием 712 пациентов из трех хирургических ОИТ с клинически определенным сепсисом выявило связь генотипов *HAVCR2* rs1036199 CC и *HAVCR2* rs10515746 AA с повышением 28-дневной летальности при сепсисе. Авторы предполагают, что ослабленная функция и/или измененная экспрессия TIM-3 ответственны за несбалансированную гомеостатическую иммунную регуляцию и воспалительный ответ у носителей этих генетических вариантов. Однако механизмы, лежащие в основе выявленных ассоциаций, остаются невыясненными [36].

Коэкспрессия белков PD-1 и LAG3 синергетически ингибирует Т-клетки CD4 и CD8, что коррелирует с более высокой летальностью и продолжительностью пребывания в больнице. Полиморфизм rs951818 (A/C) в гене *LAG3* (lymphocyte-activation gene 3) влияет на тяжесть состояния и риск смерти пациентов с сепсисом в хирургических ОИТ. Гомозиготные по А-аллелю *LAG3* rs951818 пациенты показали более низкую 28-дневную летальность по сравнению с носителями С-аллеля. Предположительно, генетические варианты *LAG3* rs951818 регулируют экспрессию LAG3, а изменение уровня экспрессии LAG3 и/или нарушение функции белка являются причиной преимущества rs951818 AA-генотипа LAG3 в выживаемости при сепсисе. Генетическое профилирование вариантов *LAG3* отдельно или в сочетании с другими генетическими маркерами представляет собой перспективный подход к стратификации риска у пациентов с сепсисом. Ин-

дивидуальное терапевтическое воздействие на иммунные контрольные точки, такие как LAG3, может в будущем стать компонентом терапии сепсиса [35].

СУБФЕНОТИПЫ И ЭНДОТИПЫ СЕПСИСА

Сепсис — это «зонтичный» термин, который объединяет пациентов с множеством разнообразных характеристик, связанных с их основной инфекцией, степенью и фазой иммунного ответа, а также с различиями в геномике и сопутствующих заболеваниях. И поэтому, несмотря на многообещающие результаты некоторых вмешательств при сепсисе, в многочисленных крупномасштабных рандомизированных клинических испытаниях с тщательно разработанным дизайном, которые включали гетерогенные группы пациентов с «сепсисом», ни одно из них не показало убедительного положительного влияния на выживаемость [6, 53]. Основная причина, почему все клинические испытания иммуномодулирующих агентов, в которых пытались улучшить исход сепсиса, потерпели неудачу, заключается в применении универсального подхода к таким пациентам, при котором не была принята во внимание гетерогенность эпидемиологии, микробиологии и иммунологии этого синдрома [17, 32]. Определение «Сепсис-3» отличает сепсис (дисфункция органов, связанная с инфекцией) от инфекции *per se* [46], но не отражает гетерогенность патофизиологии этого синдрома и противоречит сложности и широте иммунных механизмов, вовлеченных в сепсис, который характеризуется одновременно гиперовоспалением и иммуносупрессией. В связи с этим диагностические и терапевтические стратегии в области сепсиса, относящиеся к прецизионной медицине, учитывающие индивидуальные особенности пациента, находятся в зачаточном состоянии. Стратификация пациентов на группы с общими особенностями может улучшить эффекты терапии, направленной на определенные патофизиологические механизмы, в частности, если классификация пациентов основана на характеристике иммунного ответа [47]. Согласованная терминология для обозначения групп отсутствует; авторы используют термины «эндотип» для обозначения биологического субтипа, соответствующего общему основному патофизиологическому механизму с определенными транскриптомными сигнатурами, и «субфенотип» для обозначения одинакового набора

признаков, не обязательно связанных общим патофизиологическим механизмом. Несмотря на сходство между субфенотипами и эндотипами, описанными разными группами исследователей, имеются четкие различия, так как эти феномены являются производными от разных характеристик пациентов [39, 51]. Эндотипы сепсиса можно использовать для разделения пациентов с сепсисом на группы с разными иммунными профилями и исходами [58]. Значение идентификации эндотипов и субфенотипов в характеристике пациентов с сепсисом состоит в том, чтобы лечение могло быть направлено на тех, кто с наибольшей вероятностью ответит на него [54], так как клинико-молекулярные характеристики («субфенотипы») и патофизиологические механизмы («эндотипы») гетерогенного фенотипа сепсиса определяют разные ответы на терапию [12].

На основе панелей медиаторов воспаления в сочетании с клиническими показателями идентифицированы два воспалительных субфенотипа сепсис-ассоциированного ОРДС, по-разному реагирующие на некоторые виды терапии, включая стратегию высокого или низкого положительного давления в конце выдоха и разные виды инфузионной терапии [30]. Гипервоспалительный субфенотип характеризуется более высокими уровнями IL-6, IL-8, sTNFR1 и показателей использования вазопрессоров и более низкими уровнями циркулирующего С-белка, чем гиповоспалительный субфенотип. В другом рандомизированном исследовании алгоритм машинного обучения определил, что соотношение IFN γ /IL-10 является хорошим биомаркером для принятия решения о назначении гидрокортизона при септическом шоке [31].

Исследование S.V. Bhavani и соавт. [7] выявило четыре субфенотипа на основе траектории изменений температуры: «гипертермический, медленно разрешающийся» (14,9%), «гипертермический, быстро разрешающийся» (23,2%), «нормотермический» (32,8%) и «гипотермический» (29,1%), с разными показателями летальности (самые высокие у пациентов с гипотермией), концентрациями воспалительных маркеров (самые высокие у пациентов с гипертермическим, медленно разрешающимся субфенотипом), возрастом и частотой сопутствующих заболеваний. На основе данных, полученных при поступлении пациента в отделение неотложной помощи, C.W. Seymour и соавт. идентифицировали четыре клинических субфенотипа: субфено-

тип- α (с частотой 33%, меньшей дисфункцией органов и летальностью 2%), субфенотип- β (с частотой 27%, большим числом хронических заболеваний, нарушением функции почек и летальностью 5%), субфенотип- γ (с частотой 27%, более сильным воспалением, гипертермией и летальностью 15%) и субфенотип- δ (с частотой 13%, повышенным уровнем лактата, гипотензией и летальностью 32%) [44].

У пациентов с септическим шоком также существует большая фенотипическая изменчивость, которую необходимо учитывать при выборе терапии. Ретроспективный анализ исходных уровней 23 клинических переменных 1023 пациентов с ранним септическим шоком из 20 больниц и валидационной когорты (381 пациент из 11 больниц) с использованием иерархической кластеризации идентифицировал 5 фенотипов, характеризующихся стойкими уникальными паттернами органной недостаточности и цитокиновыми сигнатурами, при этом группа с самой высокой летальностью характеризовалась прежде всего дисфункцией печени и коагулопатией, группа умеренного риска — в первую очередь дыхательной недостаточностью, неврологической дисфункцией и дисфункцией почек, в то время как фенотипы низкого риска не имели высокой степени органной недостаточности. Исследование профилей биомаркеров плазмы обнаружило значительные различия между этими клиническими фенотипами. Уровни IL-6 и показателей эндотелиальной дисфункции и коагуляции на момент поступления были самыми высокими при типе септического шока с гепатобилиарной дисфункцией и коагулопатией. Это подтверждает, что идентифицированные фенотипы представляют собой разные сущности с различной патофизиологией. Анализ пациентов с септическим шоком, а не всех пациентов с сепсисом, обеспечивает более подробную и точную дифференциацию клинических признаков по типам. Учитывая, что фенотипы септического шока идентифицированы исключительно по исходным характеристикам, можно рандомизировать пациентов с септическим шоком на ранней стадии, чтобы сравнивать таргетные методы лечения, вместо подхода «всех под одну гребенку», который безуспешно использовался в клинических испытаниях. Важно отметить, что подход, основанный на фенотипах, снижает потенциальный вред иммуномодулирующей терапии. Например, подавление иммунного ответа может нанести вред пациентам

с сильной, но адекватной реакцией на инфекцию, но может быть полезным пациентам с самыми высокими уровнями IL-6 [3].

Фенотипическое группирование больных сепсисом по видимым признакам заменяется эндотипическим подходом, определяемым патобиологическим механизмом. Использование эндотипов для отбора пациентов в клинических испытаниях при сепсисе — шаг на пути к трансляции результатов исследований в клиническую практику. Несколько групп исследователей изучали эндотипы сепсиса на основе профилей генной экспрессии лейкоцитов цельной крови. Исследование Genomic Advances in Sepsis (GAinS) выявило две транскриптомные сигнатуры ответа на сепсис, названные SRS1 и SRS2 (sepsis response signatures). Эндотип SRS1 соответствует иммуносупрессивному фенотипу с профилями генной экспрессии, указывающими на толерантность к эндотоксину, подавление экспрессии антигенов HLA класса II и функциональное истощение Т-клеток, и ассоциирован с более высокой 14-дневной летальностью [15].

У пациентов с сепсис-ассоциированной внебольничной пневмонией на основании данных полного транскриптома цельной крови идентифицированы три эндотипа: «воспалительный» (активация врожденного иммунитета и более высокая летальность), «адаптивный» (активация адаптивного иммунного ответа и более низкая летальность) и «коагулопатический» (дегрануляция тромбоцитов и дисфункция коагуляции; более пожилой возраст и более высокая летальность пациентов) [48]. Воспалительная группа наиболее точно соответствовала эндотипу SRS1, а адаптивная группа — эндотипу SRS2, ранее установленным E.E. Davenport и соавт. [15]. В клиническом исследовании VANISH (Vasopressin vs. Norepinephrine as Initial Therapy in Septic Shock), изучавшем эффект кортикостероидов у пациентов с септическим шоком с использованием панели из 7 генов, обнаружено, что терапия кортикостероидами связана с отсутствием эффекта лечения у пациентов с относительно иммуносупрессивным эндотипом SRS1 и повышенной летальностью пациентов с относительно иммунокомпетентным эндотипом SRS2 [4, 60]. Важно отметить, что терапия кортикостероидами оказалась вредной для пациентов с эндотипом SRS2 (эти пациенты имели значительно более высокую летальность при назначении кортикостероидов по сравнению с группой плацебо) и проде-

монстрировала отсутствие эффекта лечения у пациентов с SRS1. Это означает, что данный метод классификации имеет важное значение для принятия терапевтических решений.

W.J. Wiersinga и T. van der Poll описали четыре транскриптомных эндотипа сепсиса, обозначенных Mars1–Mars4 (molecular endotypes for sepsis 1–4) [58]. Полногеномные профили генной экспрессии получены при анализе образцов крови, взятых при поступлении пациентов в ОИТ. Эндотип Mars1 связан с повышенной летальностью в разных когортах (наихудший результат в отношении 28-дневной летальности — 39% по сравнению с 22% у Mars2, 23% — у Mars3 и 33% — у Mars4), а его профиль генной экспрессии указывает на подавление врожденного и адаптивного иммунитета. Пациенты с эндотипом Mars3 имеют относительно низкий риск летальности, а его транскриптомный профиль указывает на активацию адаптивного иммунитета и усиление функции Т-клеток. В качестве валидационной когорты использовали данные исследования VANISH [4, 60]. Сравнительный анализ выявил совпадение между эндотипами Mars3 и SRS2.

Исследование транскриптомного профиля у детей с септическим шоком выявило эндотипы с различными эффектами лечения кортикостероидами. Пациенты с септическим шоком эндотипа А, получавшие гидрокортизон или плацебо, имели уровень 28-дневной летальности 46 и 22% соответственно, тогда как уровень летальности пациентов с эндотипом В, получавших гидрокортизон или плацебо, составлял 19 и 22%. Эндотип А отличается от эндотипа В общей репрессией 100 генов. Поскольку эти гены соответствуют адаптивному иммунитету и сигналингу глюкокортикоидных рецепторов, авторы сделали вывод, что пациенты с эндотипом А имеют относительное подавление адаптивного иммунитета и что связь между кортикостероидами и худшими исходами у этих пациентов отражает дальнейшее подавление адаптивной иммунной системы. Существует частичное совпадение между эндотипами А/В и эндотипами SRS1/SRS 2. Среди пациентов с эндотипом А, отнесенных к группе SRS2, которые были рандомизированы для получения гидрокортизона, уровень летальности составил 62% по сравнению с 27% среди пациентов с эндотипом В, отнесенных к группе SRS2. Это означает, что две стратегии эндотипирования предоставляют дополнительную, а не дублирующую информацию [60].

Исследование A. Baghela и соавт. [6] выявило пять эндотипов раннего сепсиса, названных «нейтрофильный-супрессивный» (NPS, активация нейтрофилов и подавление иммунитета), «воспаление» (INF, усиленный провоспалительный ответ), «врожденный иммунитет» (IHD, интерлейкиновый сигналинг), «интерферон» (увеличение IFN- α , β , γ) и «адаптивность» (ADA, активация различных путей, регулирующих адаптивный иммунитет), каждый из которых основан на ~200 уникальных дифференциально экспрессирующихся генах. Цель исследования состояла в том, чтобы идентифицировать новые маркеры транскрипционной диагностики и стратификации риска, когда у пациентов проявляются неспецифические клинические признаки, а диагноз сепсиса еще не установлен. Эти 5 эндотипов были идентифицированы у пациентов в раннюю стадию сепсиса в течение первых 2 часов после госпитализации в отделение неотложной помощи.

Секвенирование РНК крови и клинические данные собраны у 348 пациентов в отделениях неотложной помощи и ОИТ в больницах Нидерландов, Колумбии, Канады и Австралии, а также у 44 здоровых людей из контрольной группы. Профили генной экспрессии проанализированы с использованием машинного обучения для выявления клинически значимых генных сигнатур, отражающих тяжесть заболевания, дисфункцию органов, летальность и эндотипы сепсиса. Полученные сигнатуры генной экспрессии предсказывают органную дисфункцию и летальность пациентов. Эти иммунные сигнатуры образуют связную биологическую программу со специфическими, но перекрывающимися механизмами и предшествуют началу тяжелого сепсиса, обеспечивая возможность ранжирования пациентов с ранним сепсисом. Авторы разработали классификационную модель для точного прогнозирования эндотипа на основе количественной оценки экспрессии 40 генов в цельной крови независимо от стадии заболевания, происхождения и локализации инфекции. Идентифицированные эндотипы ранней экспрессии генов стабильны и ассоциируются с тяжестью сепсиса и риском смерти. Эндотип NPS характеризует наиболее тяжелых пациентов. Повышенное содержание нейтрофилов, подавление некоторых воспалительных маркеров и адаптивных сигнальных путей и тенденция к развитию иммуносупрессии указывают на то, что эндотип NPS имеет более неблагоприятный прогноз.

Пути подавления иммунного ответа включают костимуляцию CD28, фосфорилирование CD3/TCR, иммунорегуляторные взаимодействия лимфоидных и нелимфоидных клеток, сигналинг PD-1, IFN- γ и транслокацию тирозинкиназы ZAP-70 (ZAP-70 — ключевая молекула Т-клеточной активации) в иммунологические синапсы. Другой тяжелый эндотип, воспалительный (INF), приводит к усилению множественных воспалительных путей, экспрессии элементов сигнальных путей IL2/STAT5, IL-6/JAK/STAT3, интерферонов и TNF- α /NF- κ B. Повышенное отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов связано с плохим исходом, а сепсис-индуцированная дисфункция нейтрофилов — с повышенным риском внутрибольничных и вторичных инфекций, более тяжелой симптоматикой и летальностью у пациентов с эндотипами NPS и INF. Эндотипы NPS и INF ассоциированы с более высокими баллами по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment — клиническая оценка состояния органов дыхания, печени, сердечно-сосудистой системы, ЦНС, почек и коагуляции) в дальнейшем, более длительным пребыванием в больнице и 2,7-кратным увеличением числа положительных результатов посева крови. Воспалительный профиль эндотипа INF определяет группу пациентов, состояние которых может улучшиться с помощью таргетной противовоспалительной терапии. Эндотипы IFN, IHD и ADA предполагают тщательный мониторинг без немедленного начала антибиотикотерапии, что потенциально снижает чрезмерное использование антибиотиков. AUC (area under ROC-curve — площадь под характеристической кривой диагностического теста, является характеристикой качества классификации; чем больше значение AUC, тем точнее модель классификации) этой сигнатуры 0,96, чувствительность 81%; специфичность 95%. Таким образом, механизмы развития сепсиса можно наблюдать уже при поступлении в отделение неотложной помощи, до того, как будет поставлен формальный диагноз. Это означает, что разработка средств диагностики и таргетной терапии должна быть сосредоточена на пациентах с ранней стадией сепсиса [6].

Для изучения иммунологических функций, определения эндотипов сепсиса и перехода к индивидуализированному лечению пациентов с сепсисом (выявления групп пациентов с меньшей гетерогенностью и более высокой вероятностью положительного ответа на таргетную терапию) разработан прототип

панели иммунного профилирования (immune profiling panel, IPP) как полностью автоматизированный мультиплексный инструмент, измеряющий уровни экспрессии 26 генов [32]. Выбор генов IPP основан на имеющихся знаниях о генах, связанных с прогнозированием летальности при сепсисе и сепсис-ассоциированной иммуносупрессии, и путях, участвующих в иммунопатологии сепсиса (таких как анергия моноцитов, антигенная презентация, лимфоцитопения и т.д.). Результаты оценивали с использованием алгоритмов машинного обучения. Эффективность прогнозирования 30-дневной летальности по экспрессии набора генов IPP соответствует AUC 0,804, в то время как AUC общего генофонда ($n = 7122$ гена) — 0,787. Транскриптомная сигнатура, связанная с иммунитетом, из набора генов IPP передает важную информацию для прогнозирования 30-дневной летальности при отборе проб в 1-й день после госпитализации в ОИТ, но более высокая прогностическая эффективность может быть достигнута при анализе экспрессии генов в более поздние моменты времени (на 3-й день после поступления и позднее), когда иммунологические траектории начинают расходиться у пациентов, которые выживут после сепсиса, и пациентов, которые в конечном итоге умрут. Этот вывод согласуется с накопленными данными по иммунологии сепсиса, указывающими на то, что иммуносупрессия развивается у пациентов с сепсисом только через несколько дней острого воспаления [8, 52]. В целом набор генов IPP дает такую же прогностическую информацию о 30-дневной летальности при сепсисе, как и генный пул, общий для разных микрочипов, но с возможностью получения результата менее чем за час непосредственно «у постели больного». Для подтверждения этих выводов необходимы проспективные исследования с использованием набора генов IPP [32].

Модели с большим количеством предикторов склонны к искажению результата, что ограничивает прогностическую точность на разных технологических платформах или в разных клинических условиях. Учитывая иногда слабую корреляцию между уровнями экспрессии одного и того же гена, измеренными в одном и том же образце, но с использованием разных технологических платформ, реальная связь между генной сигнатурой IPP и 30-дневной летальностью строго не доказана. Хотя для диагностики и прогнозирования сепсиса разработано множество генных сигнатур, ни одна из них до сих пор

не оказалась достаточно надежной, чтобы ее можно было преобразовать в клинически пригодный инструмент, отчасти из-за низкой воспроизводимости, особенно если они проанализированы на разных платформах [10]. Независимо от кросс-платформенных различий, диагностические инструменты на основе транскриптомики при сепсисе могут не учитывать всю доступную информацию для прогнозирования исходов. Именно поэтому при оценке инструмента, основанного на транскриптомике, следует убедиться, что данные о генной экспрессии предоставляют информацию независимо от клинических показателей. Стэнфордский мультикогортный анализ прогнозирования летальности с помощью моделей, включающих как клинические, так и транскриптомные данные, показал постоянное (хотя и не всегда значимое) увеличение AUC при дополнении клинических данных профилем генной экспрессии [49].

В совокупности эти исследования показывают, что транскриптомы лейкоцитов крови можно использовать для разделения пациентов с сепсисом на разные группы с различными иммунными профилями, разным ответом на специфическую терапию сепсиса и клиническим исходом. Примечательно, что эндотипы, полученные с помощью беспристрастных методов кластеризации, различаются в разных исследованиях, и необходим консенсус в отношении классификации пациентов с сепсисом на основе транскриптомных данных. Кроме того, транскриптомные технологии исследования иммунного ответа при сепсисе могут раскрыть механизмы иммунной регуляции и идентифицировать биомаркеры для таргетной терапии при сепсисе, а алгоритмы контролируемого машинного обучения позволяют обрабатывать большие наборы клинических, физиологических и иммунологических данных, увеличить обобщаемость результатов исследований при сепсисе, идентифицировать в будущем полную диагностическую и прогностическую генную сигнатуру и обнаружить значимые закономерности, подсказывающие терапевтические вмешательства. Следует уделять больше внимания отдаленным последствиям сепсиса, таким как когнитивные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания и повышенная частота повторных госпитализаций. Основная задача на ближайшие годы будет заключаться в том, чтобы транслировать знания о молекулярных механизмах сепсиса в методы лечения, которые улучшат результаты лечения пациентов [58].

МикроРНК при сепсисе

МикроРНК (miR) представляют собой небольшие молекулы РНК, которые гибридизуются с гомологичными участками мРНК для деградации или ингибирования их трансляции. МикроРНК играют центральную роль в контроле многих биологических процессов, и нарушение их экспрессии связано с развитием онкологических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и метаболических заболеваний. Для сепсиса характерны ранняя иммунная гиперактивация и поздняя иммуносупрессия. Соответственно, активность микроРНК, обладающих противовоспалительной активностью, может быть полезной в ранней фазе сепсиса, но вредной в поздней, иммуносупрессивной, фазе. Напротив, микроРНК, обладающие провоспалительной активностью, могут быть вредными при раннем, но полезными при позднем сепсисе. Инфекция и стресс модулируют экспрессию микроРНК. Стабильность, простая структура и экспрессия микроРНК в крови и других биологических жидкостях делают их перспективными биомаркерами сепсиса. В последнее десятилетие микроРНК находились в центре внимания интенсивных исследований в области критических заболеваний и сепсиса. Понимание способов действия и влияния микроРНК на воспалительную и антимикробную защиту резко возросло, однако еще не улучшило клиническое ведение пациентов. Возможно, в будущем стратегии вмешательства с миметиками или антагомирами (искусственно синтезированными олигонуклеотидами, блокирующими действие микроРНК) помогут сбалансировать иммунные реакции во время сепсиса. Только на портале ClinicaTrials.gov по состоянию на 2 марта 2023 года выложены 14 клинических исследований сепсиса на основе микроРНК, из которых 5 — закончены.

МикроРНК и клетки врожденного иммунитета

МикроРНК модулируют иммунные сигналы, нацеливаясь на позитивных или негативных участников иммунных сигнальных путей. Этот процесс очень динамичен. Экспрессия микроРНК повышается или понижается в ответ на DAMP. Например, miR-146a и miR-155 активируются, а miR-27a и miR-532-5p подавляются в макрофагах, подвергшихся воздействию ЛПС. Кроме того, одна микроРНК регулирует множество мРНК, а одна мРНК регулируется различными микроРНК. Следовательно, действие микроРНК на ми-

шени может быть аддитивным или антагонистическим [5].

Регулируя экспрессию транскрипционных факторов, сигнальных белков и факторов роста, микроРНК влияют на гемопоэз и модулируют активность врожденного и адаптивного иммунитета, функции зрелых клеток врожденного иммунитета, включая миграцию, фагоцитоз, эффероцитоз, продукцию цитокинов, иммунную толерантность, ремоделирование тканей и развитие опухолей. Макрофаги демонстрируют континуум функциональных состояний от провоспалительного фенотипа M1 до противовоспалительного M2. MiR-155 активируется в макрофагах M1. Генетический нокаут miR-155 и антагомир miR-155 снижает экспрессию iNOS, IL-1 β , IL-6, IL-12 и TNF в макрофагах M1. Около половины из 650 генов, составляющих сигнатуру M1, зависят от miR-155. Аналогичным образом miR-223 регулирует активацию макрофагов M2. В целом многие микроРНК ассоциированы с поляризацией/активностью макрофагов M1 (miR-9, miR-26a-2, miR-125a-3p, miR-125b, miR-127, miR-155-5p, miR-181a, miR-204-5p, miR-451) и макрофагов M2 (miR-27a, miR-29b-1, miR-34a, miR-124, miR-125a-5p, miR-132, miR-143-3p, miR-145-5p, miR-146a-3p, miR-193b, miR-222, miR-223, let-7c). МикроРНК влияют на дифференцировку, размножение и биологическую активность супрессорных клеток MDSC, ассоциированных с заболеваемостью и летальностью от сепсиса. Таким образом, микроРНК формируют как антимикробную защиту, связанную с воспалением, так и иммуносупрессию, причем одна микроРНК может регулировать оба аспекта в зависимости от клеточного контекста и условий [5].

MiR-15a и miR-16 считаются противовоспалительными микроРНК. Бактериальная инфекция и ЛПС увеличивают количество miR-15a/16 в макрофагах. Дефицит miR-15a/16 увеличивает экспрессию TLR4, фагоцитоз и уничтожение бактерий макрофагами. Количество miR-15a и miR-16 (а также miR-21, miR-125b, miR-126, miR-146a, miR-155, miR-181b, miR-223) увеличено в сыворотке пациентов с сепсисом, особенно у невыживших. Уровни miR-15a и miR-16 повышены у пациентов с неонатальным сепсисом по сравнению с новорожденными с респираторной инфекцией или пневмонией без сепсиса. В целом экспрессия miR-15a и miR-16 обычно увеличена у пациентов с сепсисом [5].

MiR-143 считается противовоспалительной микроРНК. Высокие уровни miR-143

связаны со сниженной экспрессией негативного регулятора апоптоза белка BCL2, а также с супрессией генов-мишеней, связанных с воспалением. MiR-143 ослабляет воспалительные реакции в верхних дыхательных путях и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), снижает уровни IL-2 и TNF- α и апоптоз альвеолярных эпителиоцитов. Количество miR-143 (а также miR-93, MiR-223 и miR-424) увеличивается у пациентов с сепсисом. Уровни miR-143 коррелируют с иммунопараличом Т-клеток и оценкой состояния по шкалам SOFA и APACHE II (Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II; оценка риска смерти в ОИТ). Дискриминационная способность miR-143 в Т-клетках работает с AUC 0,95. Уровень miR-143 может быть ценным дополнением к комбинированным инструментам оценки риска [5].

Экспрессия miR-146a и miR-146b индуцируется микробными компонентами и негативно влияет на провоспалительный сигналинг в клетках врожденного иммунитета, экспрессию цитокинов IFN γ и TNF- α , а также цитотоксичность естественных клеток-киллеров, сдерживает воспаление и пролиферацию миелоидных клеток. MiR-146a экспрессируется в различных типах клеток иммунной системы, включая дендритные, Т-лимфоциты CD8, Tfh-, Th1-, Th17- и Th17-клетки (моноциты и макрофаги, и является важным регулятором как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Мишенями miR-146a являются несколько эффекторов TLR4, включая TRAF6, IRAK1, IRAK2, IRF3 и IRF5. Агомир miR-146a (синтетическая двуцепочечная микроРНК) и плазмида, экспрессирующая miR-146a, снижают уровни воспалительных цитокинов и предотвращают повреждение органов, индуцированное сепсисом [5].

MiR-150 участвует в регуляции дифференцировки и апоптоза лимфоцитов и естественных клеток-киллеров, сосудистой проницаемости и воспаления. MiR-150 подавляет индуцированный ЛПС апоптоз макрофагов, моноцитов и эндотелиоцитов, ингибируя экспрессию транскрипционных факторов STAT1 и NF- κ B, цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α , адгезионных молекул ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина. MiR-150 ингибирует экспансию и иммуносупрессивную функцию клеток MDSC, размножение которых при сепсисе ассоциировано с полиорганной недостаточностью и летальностью пациентов с сепсисом и с дисфункцией врожденного иммунитета при COVID-19. Соответственно, у пациентов с

сепсисом уровни miR-150 снижены. Добавление к индексу SOFA miR-150, экспрессия которых уменьшается при сепсисе, уточняет прогноз. Гиперэкспрессия miR-150 защищала клетки от апоптоза *in vitro*. Роль miR-150 в сепсисе иллюстрируют ее гены-мишени, регулирующие ключевые для сепсиса пути: обнаружение патогенов (IRAK2, MAP2K4), проапоптозный сигналинг (BBC3 и BCL2L2), цитокиновый сигналинг (PDGFRA, AKT3 и EIF4E), резистентность к инсулину, сигнальные пути MAPK/NF- κ B, Wnt, ErbB и mTOR [19]. Предполагается, что miR-150 может быть полезным диагностическим и прогностическим биомаркером или терапевтической мишенью при раннем сепсисе, так как все исследования сообщают о противовоспалительном действии miR-150.

Уровень miR-155 повышается в плазме пациентов с сепсисом, положительно коррелирует с оценкой по шкале SOFA и имеет прогностическое значение относительно 28-дневной выживаемости. AUC miR-155 для диагностики сепсис-ассоциированных ОРДС и острого повреждения легких составляет 0,87 [56]. MiR-155 может быть терапевтической мишенью для уменьшения повреждения легких при абдоминальном сепсисе [21].

Другие микроРНК

Пять дифференциально экспрессируемых микроРНК (miR-23a-5p, miR-26a-5p, miR-30a-5p, miR-30d-5p и miR-192-5p) отличают тяжелый сепсис от синдрома системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) с AUC 0,74–0,92. Уровни микроРНК негативно коррелируют с количеством IL-1, IL-6, IL-8 и СРБ (С-реактивным белком). Таким образом, сепсис и неинфекционный SIRS характеризуются отчетливыми различиями экспрессии микроРНК крови, которые можно использовать для диагностики у пациентов в критическом состоянии [11].

Некоторым микроРНК приписывают как противовоспалительную, так и провоспалительную активность. Это может объясняться многими причинами, в том числе различиями между условиями *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, исследуемыми органами и типами клеток, а также кинетикой. Во многих исследованиях сообщалось, что микроРНК: 1) отличают пациентов с сепсисом от здоровых доноров и пациентов с SIRS; 2) предсказывают тяжесть сепсиса и/или летальность; 3) коррелируют с клиническими показателями и цитокинами.

В идеале образцы крови следует собирать при поступлении в больницу и продолжать с течением времени, чтобы иметь представление о динамике экспрессии микроРНК.

МикроРНК и супрессорные клетки миелоидного происхождения при сепсисе

Супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) представляют собой гетерогенный класс незрелых миелоидных клеток, которые действуют иммуносупрессивно на многие популяции иммунных клеток. В острой фазе сепсиса MDSC эффективно ограничивают воспаление, однако если они продолжают размножаться и инфильтрировать воспаленные ткани, могут индуцировать иммуносупрессию, что ухудшает результаты лечения пациентов. В экспериментальных моделях активация miR-21 и miR-181b на ранних стадиях сепсиса способствует размножению MDSC, а их ингибирование уменьшает количество MDSC в костном мозге, способствует клиренсу бактерий и снижению летальности больных на 74%. Возможно, клиническую значимость имеет тот факт, что у таких пациентов уровень miR-21 повышен. [19]. М.К. Hollen и соавт. [23] исследовали функцию MDSC у выживших после хирургического сепсиса, у которых развилось тяжелое хроническое заболевание. Они обнаружили, что количество MDSC оставалось высоким в течение 6 недель после инфицирования. Пациенты, у которых развилось тяжелое хроническое заболевание после сепсиса, имели значительные отличия по уровням 215 микроРНК MDSC от пациентов, которые быстро выздоравливали от сепсиса. Это означает, что функция MDSC при сепсисе регулируется, по крайней мере отчасти, с помощью микроРНК.

За последние 10 лет выяснилось, что микроРНК являются важными участниками патогенеза сепсиса. Изучение роли микроРНК в патогенезе сепсиса дает уникальную возможность разработки новых способов диагностики, прогнозирования и лечения этого заболевания.

СИНДРОМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО ВОСПАЛЕНИЯ, ИММУНОСУПРЕССИИ И КАТАБОЛИЗМА, СИНДРОМ ПОЗДНЕГО СЕПСИСА (ИЛИ ХРОНИЧЕСКОГО КРИТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ)

У трети пациентов, переживших сепсис, после госпитализации в хирургическое ОИТ с длительным курсом интенсивной терапии и стойкой, но контролируемой дисфункцией ор-

ганов, развивается синдром позднего сепсиса, так называемое хроническое критическое заболевание (ХКЗ). ХКЗ вовлекает множество различных типов клеток, систем органов и патофизиологических механизмов с длительным гиперовоспалением, иммунными нарушениями и нарушением миелопоэза. В проспективном долгосрочном исследовании результатов лечения пациентов в ОИТ по поводу сепсиса D.B. Darden и соавт. [60] показали, что 30-дневная летальность пациентов, переживших первичный сепсис, на удивление низка, и у большинства из них наблюдается клиническая траектория стационарного выздоровления. Однако по мере того, как летальность от сепсиса в стационаре снижается, все большее число выживших после первоначального сепсиса прогрессирует до ХКЗ. У пациентов с сепсис-ассоциированным ХКЗ развивается стойкая органная дисфункция, и эти пациенты подвержены высокому риску резкого ухудшения функционального состояния и смерти в течение года. Степень органной дисфункции (SOFA \geq 6) на 14-й день от начала сепсиса является независимым фактором риска смерти в течение года. Через год после выписки у пациентов с ХКЗ наблюдается стойкое нарушение работоспособности и значительно более высокая летальность (40%), чем у быстро выздоравливающих пациентов (5%). Рефрактерная полиорганная недостаточность и рецидивирующий сепсис являются ведущими причинами отдаленной летальности этих пациентов, особенно пожилых и людей с сопутствующими заболеваниями [9].

Пациенты, у которых впоследствии развилось ХКЗ, обычно проявляют патологический эндотип слабовыраженного хронического системного воспаления, иммуносупрессии, атрофии мышц и кахексии. Такой тип воспаления именуется синдромом стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome, PICS). Изменения экспрессии 185 уникальных генов, выявленные у этих пациентов в 1-й день госпитализации в хирургическое ОИТ, оставались аномальными и на 14-й день. К наиболее дифференциально экспрессирующимся генам относятся гены *ATG12* (аутофагия), *BAG6* (деградация антигена, функция и реакция иммунных клеток), *BLK* (В-клеточное развитие и сигналинг), *EHD1* (секреция IL-2 и пролиферация Т-клеток), *ERF* и *FOXO4* (дифференцировка гемопоэтических стволовых клеток), *NAC1* (самообновление и поддержание

стволовых клеток), *SLC7A5* (Т-клеточная дифференцировка). Дифференциально экспрессируемые гены идентифицируют эндотипы позднего сепсиса (ХКЗ) и быстрого выздоровления у выживших после хирургического сепсиса и могут составить прогностический транскриптомный паспорт ХКЗ [13].

Плохие отдаленные исходы у септических хирургических пациентов связаны с дисфункциональным иммунофенотипом. Множество попыток использовать иммуномодулирующие агенты для подавления начального септического «воспалительного шторма» потерпели неудачу. Пациенты, выжившие после первоначального сепсиса, обнаруживают признаки стойкой иммуносупрессии и, следовательно, могут быть кандидатами для нового поколения иммуновосстанавливающей терапии, например анти-PD-L1 (anti-programmed death ligand 1) и рекомбинантным IL-7. Восстановив иммунную компетентность и уменьшив количество вторичных инфекций, можно остановить этот порочный круг и связанную с ним долгосрочную заболеваемость [9].

Поразительное сходство между бактериальным сепсисом и тяжелой формой COVID-19 состоит в том, что в обоих случаях выписка пациентов из стационара не означает полного выздоровления и часто сопровождается долгосрочными инвалидизирующими последствиями. При бактериальном сепсисе осложнения после выписки называются синдромом позднего сепсиса (стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма), тогда как у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, они известны как «длинный COVID», или пост-COVID синдром. Наличие «длинного фенотипа» при обоих синдромах убедительно свидетельствует о тяжелой и длительной дерегуляции иммуновоспалительного гомеостаза с явными признаками иммуносупрессии. Тем не менее следует избегать переноса стереотипов (таких как «цитокиновый шторм») из одной нозологической сущности в любую новую [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя исследования последних десятилетий раскрыли исключительную сложность сепсиса и накоплено значительное количество данных в области иммунологии сепсиса, эти знания не нашли воплощения в эффективных методах лечения. Летальность от сепсиса остается неизменной уже более десяти лет, и позднее выявление продолжает оставаться наиболее важным фактором летальности. Важно понять

не только системный иммунитет, но и местные тканеспецифические реакции при септических состояниях. У пациентов с сепсисом наблюдается широкий спектр проявлений заболевания, от относительно легких до требующих искусственной вентиляции легких, с различной органной дисфункцией. Успех иммуномодулирующих и других терапевтических стратегий зависит от их применения на ранних стадиях течения сепсиса или даже упреждающего действия, что часто достигается в доклинических моделях. Попытки классифицировать пациентов по степени тяжести до сих пор были безуспешными. В итоге сепсис был переосмыслен как синдром, состоящий из нескольких эндотипов, которые представляют различные биологически обусловленные и клинически значимые группы пациентов с различной степенью тяжести и разными клиническими исходами. Таким образом, проблему клинической неоднородности пациентов пытаются решить путем разделения пациентов на эндотипы, где каждый эндотип определяется отдельным функциональным или патофизиологическим механизмом. Пациенты с тяжелым течением сепсиса и пациенты, которые умерли, как правило, были рассеяны по всем эндотипам, хотя в целом у пациентов с перепрограммированной или подавленной иммунной системой обычно наблюдается более высокая клиническая тяжесть и повышенная летальность.

В будущем выбор лечения, вероятно, будет основываться на иммунологическом профиле пациента в сочетании с клиническим фенотипом. Примером этого является исследование «Personalized Immunotherapy in Sepsis (ImmunoSep)» (идентификатор Clinical Trials.gov: NCT04990232), в котором пациентов с септическим гипервоспалением (повышенным уровнем ферритина) предполагается лечить анакинрой (рекомбинантным модифицированным антагонистом рецептора IL-1 — ингибитором воспаления), а пациентов с иммуносупрессией (сниженным количеством моноцитов фенотипа HLA-DR) — иммуностимулятором (рекомбинантным IFN- γ), результаты этого исследования еще не опубликованы. Уменьшение гетерогенности популяции пациентов поможет сделать иммунотерапию таргетной и более эффективной. Основной задачей будет стратификация популяции «септических» пациентов на патофизиологические группы и определение терапевтической мишени (мишеней) у отдельного пациента.

Необходимо уделять внимание профилактике долгосрочных последствий у выживших

после сепсиса, которые испытывают болезненное состояние в течение недель и месяцев после выписки. Эти поздние последствия сепсиса приводят к снижению качества жизни и повышенной частоте повторных госпитализаций. Молекулярные механизмы патогенеза этих последствий не определены. Постинфекционное иммунное перепрограммирование может сохраняться после разрешения воспаления и приводить к рецидиву инфекции.

Современные вычислительные технологии и полиомика создают предпосылки для все более точного профилирования пациентов с сепсисом и в конечном счете для их успешного лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams S.T., Morton B., Alhamdi Y. et al. A novel assay for neutrophil extracellular trap formation independently predicts disseminated intravascular coagulation and mortality in critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(7): 869–80. DOI: 10.1164/rccm.201811-2111OC.
2. Adelman M.W., Woodworth M.H., Langelier C. et al. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis. *Crit Care.* 2020; 24(1): 278. DOI: 10.1186/s13054-020-02989-1.
3. Aldewereld Z.T., Zhang L.A., Urbano A. et al. Identification of clinical phenotypes in septic patients presenting with hypotension or elevated lactate. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 794423. DOI: 10.3389/fmed.2022.794423.
4. Antcliffe D.B., Burnham K.L., Al-Beidh F. et al. Transcriptomic signatures in sepsis and a differential response to steroids. From the VANISH Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199(8): 980–6. DOI: 10.1164/rccm.201807-1419OC.
5. Antonakos N., Gilbert C., Thérout C. et al. Modes of action and diagnostic value of miRNAs in sepsis. *Front Immunol.* 2022; 13: 951798. DOI: 10.3389/fimmu.2022.951798
6. Baghela A., Pena O.M., Lee A.H. et al. Predicting sepsis severity at first clinical presentation: the role of endotypes and mechanistic signatures. *EBioMedicine.* 2022; 75: 103776. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103776.
7. Bhavani S.V., Carey K.A., Gilbert E.R. et al. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(3): 327–35. DOI: 10.1164/rccm.201806-1197OC.
8. Bodinier M., Peronnet E., Brengel-Pesce K. et al. Monocyte trajectories endotypes are associated with worsening in septic patients. *Front Immunol.* 2021; 12: 795052. DOI: 10.3389/fimmu.2021.795052.
9. Brakenridge S.C., Efron P.A., Cox M.C. et al. Current epidemiology of surgical sepsis: discordance between inpatient mortality and 1-year outcomes. *Ann Surg.* 2019; 270(3): 502–10. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003458
10. Brakenridge S.C., Starostik P., Ghita G. et al. A transcriptomic severity metric that predicts clinical outcomes in critically ill surgical sepsis patients. *Crit Care Explor.* 2021; 3(10): e0554. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000554.
11. Caserta S., Kern F., Cohen J. et al. Circulating plasma microRNAs can differentiate human sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Sci Rep.* 2016; 6: 28006. DOI: 10.1038/srep28006.
12. Cummings M.J., Jacob S.T. Equitable endotyping is essential to achieve a global standard of precise, effective, and locally-relevant sepsis care. *EBioMedicine.* 2022; 86: 104348. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104348.
13. Darden D.B., Ghita G.L., Wang Z. et al. Chronic critical illness elicits a unique circulating leukocyte transcriptome in sepsis survivors. *J Clin Med.* 2021; 10(15): 3211. DOI: 10.3390/jcm10153211.
14. Darden D.B., Kelly L.S., Fenner B.P. et al. Dysregulated immunity and immunotherapy after sepsis. *J Clin Med.* 2021; 10(8): 1742. DOI: 10.3390/jcm10081742.
15. Davenport E.E., Burnham K.L., Radhakrishnan J. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(4): 259–71. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00046-1.
16. Davis F.M., Schaller M.A., Dendekker A. et al. Sepsis induces prolonged epigenetic modifications in bone marrow and peripheral macrophages impairing inflam-

- mation and wound healing. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019; 39(11): 2353–66. DOI: 10.1161/ATVBA-HA.119.312754.
17. DeMerle K.M., Angus D.C., Baillie J.K. et al. Sepsis subclasses: a framework for development and interpretation. *Crit Care Med.* 2021; 49(5): 748–59. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004842.
 18. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47(11): 1181–247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
 19. Formosa A., Turgeon P., Dos Santos C.C. et al. Role of miRNA dysregulation in sepsis. *Mol Med.* 2022; 28(1): 99. DOI: 10.1186/s10020-022-00527-z.
 20. Haak B.W., Argelaguet R., Kinsella C.M. et al. Integrative transkingdom analysis of the gut microbiome in antibiotic perturbation and critical illness. *mSystems.* 2021; 6(2): e01148–20. DOI: 10.1128/mSystems.01148-20.
 21. Hawez A., Taha D., Algaber A. et al. MiR-155 regulates neutrophil extracellular trap formation and lung injury in abdominal sepsis. *J Leukoc Biol.* 2022; 111(2): 391–400. DOI: 10.1002/JLB.3A1220-789RR.
 22. Herminghaus A., Osuchowskib M.F. How sepsis parallels and differs from COVID-19. *eBioMedicine.* 2022; 86: 104355. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104355.
 23. Hollen M.K., Stortz J.A., Darden D. et al. Myeloid-derived suppressor cell function and epigenetic expression evolves over time after surgical sepsis. *Crit Care.* 2019; 23(1): 355. DOI: 10.1186/s13054-019-2628-x.
 24. Hoogendijk A.J., van Vught L.A., Wiewel M.A., et al. Kinase activity is impaired in neutrophils of sepsis patients. *Haematologica.* 2019; 104(6): e233–5. DOI: 10.3324/haematol.2018.201913.
 25. Hotchkiss R.S., Colston E., Yende S. et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a phase 1b randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of anti-programmed cell Death-Ligand 1 antibody (BMS-936559). *Crit. Care Med.* 2019; 47(5): 632–42. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003685.
 26. Hotchkiss R.S., Colston E., Yende S. et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. *Intensive Care Med.* 2019; 45(10): 1360–71. DOI: 10.1007/s00134-019-05704-z.
 27. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front. Immunol.* 2019; 321(20): 1993–2002. DOI: 10.1001/jama.2019.5358.
 28. Kerris EWJ., Hoptay C., Calderon T., Freishtat R.J. Platelets and platelet extracellular vesicles in hemostasis and sepsis. *J. Investig. Med.* 2020; 68(4): 813–20. DOI: 10.1136/jim-2019-001195.
 29. Kim S.M., DeFazio J.R., Hyoju S.K. et al. Fecal microbiota transplant rescues mice from human pathogen mediated sepsis by restoring systemic immunity. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 2354. DOI: 10.1038/s41467-020-15545-w.
 30. Komorowski M., Green A., Tatham K.C. et al. Sepsis biomarkers and diagnostic tools with a focus on machine learning. *EBioMedicine.* 2022; 86: 104394. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104394.
 31. König R., Kolte A., Ahlers O. et al. Use of IFN γ /IL10 ratio for stratification of hydrocortisone therapy in patients with septic shock. *Front Immunol.* 2021; 12: 607217. DOI: 10.3389/fimmu.2021.607217.
 32. Kreitmam L., Bodinier M., Fleurie A. et al. Mortality prediction in sepsis with an immune-related transcriptomics signature: a multi-cohort analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 930043. DOI: 10.3389/fmed.2022.930043.
 33. Leijte G.P., Rimmelé T., Kox M. et al. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes. *Crit. Care.* 2020; 24(1): 110. DOI: 10.1186/s13054-020-2830-x.
 34. Liu R., Greenstein J.L., Fackler J.C. et al. Spectral clustering of risk score trajectories stratifies sepsis patients by clinical outcome and interventions received. *Elife.* 2020; 9: e58142. DOI: 10.7554/eLife.58142.
 35. Mewes C., Alexander T., Benedikt Büttner et al. Effect of the Lymphocyte Activation Gene 3 polymorphism rs951818 on mortality and disease progression in patients with sepsis — a prospective genetic association study. *J Clin Med.* 2021; 10(22): 5302. DOI: 10.3390/jcm10225302.
 36. Mewes C., Alexander T., Büttner B. et al. TIM-3 genetic variants are associated with altered clinical outcome and susceptibility to gram-positive infections in patients with sepsis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(21): 8318. DOI: 10.3390/ijms21218318.
 37. Mewes C., Büttner B., Hinz Jo. et al. The CTLA-4 rs231775 GG genotype is associated with favorable 90-day survival in Caucasian patients with sepsis. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 15140. DOI: 10.1038/s41598-018-33246-9
 38. Miao H., Chen S., Ding R. Evaluation of the molecular mechanisms of sepsis using proteomics. *Front Immunol.* 2021; 12: 733537. DOI: 10.3389/fimmu.2021.733537.
 39. Reddy K., Sinha .P, O’Kane C.M. et al. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(6): 631–43. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30124-7.
 40. Ren C., Yao R.Q., Zhang H. et al. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression. *J Neuroinflammation.* 2020; 17(1): 14. DOI: 10.1186/s12974-020-1701-3.
 41. Reyes M., Filbin M.R., Bhattacharyya R.P. et al. An immune-cell signature of bacterial sepsis. *Nat Med.* 2020; 26(3): 333–40. DOI: 10.1038/s41591-020-0752-4.
 42. Reyes M., Filbin M.R., Bhattacharyya R.P. et al. Plasma from patients with bacterial sepsis or severe COVID-19 induces suppressive myeloid cell production from hematopoietic progenitors in vitro. *Sci Transl Med.*

- 2021; 13(598): eabe9599. DOI: 10.1126/scitranslmed.abe9599.
43. Roquilly A., Jacqueline C., Davieau M. et al. Alveolar macrophages are epigenetically altered after inflammation, leading to long-term lung immunoparalysis. *Nat. Immunol.* 2020; 21(6): 636–48. DOI: 10.1038/s41590-020-0673-x.
 44. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S. et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA.* 2019; 321(20): 2003–17. DOI: 10.1001/jama.2019.5791.
 45. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 775–87. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
 46. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
 47. Stanski N.L., Wong H.R. Prognostic and predictive enrichment in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(1): 20–31. DOI: 10.1038/s41581-019-0199-3.
 48. Sweeney T.E., Azad T.D., Donato M. et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. *Crit Care Med.* 2018; 46(6): 915–25. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003084.
 49. Sweeney T.E., Perumal T.M., Henao Ricardo et al. A community approach to mortality prediction in sepsis via gene expression analysis. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 694. DOI: 10.1038/s41467-018-03078-2.
 50. Torres L.K., Pickkers P., van der Poll T. Sepsis-induced immunosuppression. *Annu Rev Physiol.* 2022; 84: 157–81. DOI: 10.1146/annurev-physiol-061121-040214.
 51. Van der Poll T., Shankar-Hari M., Wiersinga W.J. The immunology of sepsis. *Immunity.* 2021; 54(11): 2450–64. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.012.
 52. Venet F., Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14(2): 121–37. DOI: 10.1038/nrneph.2017.165.
 53. Vincent J.L. Current sepsis therapeutics. *EBioMedicine.* 2022; 86: 104318. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104318.
 54. Vincent J.L. Emerging paradigms in sepsis. *EBioMedicine.* 2022; 86: 04398. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104398.
 55. Wakeley M.E., Gray C.C., Monaghan S.F. et al. Check point inhibitors and their role in immunosuppression in sepsis. *Crit. Care Clin.* 2020; 36(1): 69–88. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.006.
 56. Wang Z.F., Yang Y.M., Fan H. Diagnostic value of MiR-155 for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis. *J Int Med Res.* 2020; 48(7): 300060520943070. DOI: 10.1177/0300060520943070.
 57. Watanabe E., Nishida O., Kakihana Y. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of nivolumab in patients with sepsis-induced immunosuppression: a multicenter, open-label phase 1/2 study. *Shock.* 2020; 53(6): 686–94. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001443.
 58. Wiersinga W.J., van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine.* 2022; 86: 104363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104363.
 59. Wisler J.R., Singh K., Mccarty A.R. et al. Proteomic pathway analysis of monocyte-derived exosomes during surgical sepsis identifies immunoregulatory functions. *Surg Infect (Larchmt).* 2020; 21(2): 101–11. DOI: 10.1089/sur.2019.051.
 60. Wong H.R., Hart K.W., Lindsell C.J., Sweeney T.E. External corroboration that corticosteroids may be harmful to septic shock endotype A patients. *Crit. Care Med.* 2021; 49(1): e98–e101. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004709.
 61. Xia D., Wang S., Yao R. et al. Pyroptosis in sepsis: comprehensive analysis of research hotspots and core genes in 2022. *Front Mol Biosci.* 2022; 9: 955991. DOI: 10.3389/fmolb.2022.955991.

REFERENCES

1. Abrams S.T., Morton B., Alhamdi Y. et al. A novel assay for neutrophil extracellular trap formation independently predicts disseminated intravascular coagulation and mortality in critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(7): 869–80. DOI: 10.1164/rcm.201811-2111OC.
2. Adelman M.W., Woodworth M.H., Langelier C. et al. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis. *Crit Care.* 2020; 24(1): 278. DOI: 10.1186/s13054-020-02989-1.
3. Aldewereld Z.T., Zhang L.A., Urbano A. et al. Identification of clinical phenotypes in septic patients presenting with hypotension or elevated lactate. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 794423. DOI: 10.3389/fmed.2022.794423.
4. Antcliff D.B., Burnham K.L., Al-Beidh F. et al. Transcriptomic signatures in sepsis and a differential response to steroids. From the VANISH Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199(8): 980–6. DOI: 10.1164/rccm.201807-1419OC.
5. Antonakos N., Gilbert C., Théroude C. et al. Modes of action and diagnostic value of miRNAs in sepsis. *Front Immunol.* 2022; 13: 951798. DOI: 10.3389/fimmu.2022.951798.
6. Baghela A., Pena O.M., Lee A.H. et al. Predicting sepsis severity at first clinical presentation: the role of endotypes and mechanistic signatures. *EBioMedicine.* 2022; 75: 103776. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103776.
7. Bhavani S.V., Carey K.A., Gilbert E.R. et al. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(3): 327–35. DOI: 10.1164/rccm.201806-1197OC.

8. Bodinier M., Peronnet E., Brengel-Pesce K. et al. Monocyte trajectories endotypes are associated with worsening in septic patients. *Front Immunol.* 2021; 12: 795052. DOI: 10.3389/fimmu.2021.795052.
9. Brakenridge S.C., Efron P.A., Cox M.C. et al. Current epidemiology of surgical sepsis: discordance between inpatient mortality and 1-year outcomes. *Ann Surg.* 2019; 270(3): 502–10. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003458.
10. Brakenridge S.C., Starostik P., Ghita G. et al. A transcriptomic severity metric that predicts clinical outcomes in critically ill surgical sepsis patients. *Crit Care Explor.* 2021; 3(10): e0554. 10.1097/CCE.0000000000000554.
11. Caserta S., Kern F., Cohen J. et al. Circulating plasma microRNAs can differentiate human sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Sci Rep.* 2016; 6: 28006. DOI: 10.1038/srep28006.
12. Cummings M.J., Jacob S.T. Equitable endotyping is essential to achieve a global standard of precise, effective, and locally-relevant sepsis care. *EBioMedicine.* 2022; 86: 104348. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104348.
13. Darden D.B., Ghita G.L., Wang Z. et al. Chronic critical illness elicits a unique circulating leukocyte transcriptome in sepsis survivors. *J Clin Med.* 2021; 10(15): 3211. DOI: 10.3390/jcm10153211.
14. Darden D.B., Kelly L.S., Fenner B.P. et al. Dysregulated immunity and immunotherapy after sepsis. *J Clin Med.* 2021; 10(8): 1742. DOI: 10.3390/jcm10081742.
15. Davenport E.E., Burnham K.L., Radhakrishnan J. et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(4): 259–71. 10.1016/S2213-2600(16)00046-1.
16. Davis F.M., Schaller M.A., Dendekker A. et al. Sepsis induces prolonged epigenetic modifications in bone marrow and peripheral macrophages impairing inflammation and wound healing. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 2019; 39(11): 2353–66. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312754.
17. DeMerle K.M., Angus D.C., Baillie J.K. et al. Sepsis subclasses: a framework for development and interpretation. *Crit Care Med.* 2021; 49(5): 748–59. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004842.
18. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47(11): 1181–247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
19. Formosa A., Turgeon P., Dos Santos C.C. et al. Role of miRNA dysregulation in sepsis. *Mol Med.* 2022; 28(1): 99. DOI: 10.1186/s10020-022-00527-z.
20. Haak B.W., Argelaguet R., Kinsella C.M. et al. Integrative transkingdom analysis of the gut microbiome in antibiotic perturbation and critical illness. *mSystems.* 2021; 6(2): e01148–20. DOI: 10.1128/mSystems.01148-20.
21. Hawez A., Taha D., Algaber A. et al. MiR-155 regulates neutrophil extracellular trap formation and lung injury in abdominal sepsis. *J Leukoc Biol.* 2022; 111(2): 391–400. DOI: 10.1002/JLB.3A1220-789RR.
22. Herminghaus A., Osuchowski M.F. How sepsis parallels and differs from COVID-19. *eBioMedicine.* 2022; 86: 104355. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104355.
23. Hollen M.K., Stortz J.A., Darden D. et al. Myeloid-derived suppressor cell function and epigenetic expression evolves over time after surgical sepsis. *Crit Care.* 2019; 23(1): 355. DOI: 10.1186/s13054-019-2628-x.
24. Hoogendijk A.J., van Vught L.A., Wiewel M.A. et al. Kinase activity is impaired in neutrophils of sepsis patients. *Haematologica.* 2019; 104(6): e233–5. DOI: 10.3324/haematol.2018.201913.
25. Hotchkiss R.S., Colston E., Yende S. et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a phase 1b randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of anti-programmed cell Death-Ligand 1 antibody (BMS-936559). *Crit. Care Med.* 2019; 47(5): 632–42. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003685.
26. Hotchkiss R.S., Colston E., Yende S. et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. *Intensive Care Med.* 2019; 45(10): 1360–71. DOI: 10.1007/s00134-019-05704-z.
27. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front. Immunol.* 2019; 321(20): 1993–2002. DOI: 10.1001/jama.2019.5358.
28. Kerris EWJ., Hoptay C., Calderon T., Freishtat R.J. Platelets and platelet extracellular vesicles in hemostasis and sepsis. *J. Investig. Med.* 2020; 68(4): 813–20. DOI: 10.1136/jim-2019-001195.
29. Kim S.M., DeFazio J.R., Hyoju S.K. et al. Fecal microbiota transplant rescues mice from human pathogen mediated sepsis by restoring systemic immunity. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 2354. DOI: 10.1038/s41467-020-15545-w.
30. Komorowski M., Green A., Tatham K.C. et al. Sepsis biomarkers and diagnostic tools with a focus on machine learning. *EBioMedicine.* 2022; 86: 104394. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104394.
31. König R., Kolte A., Ahlers O. et al. Use of IFN γ /IL10 ratio for stratification of hydrocortisone therapy in patients with septic shock. *Front Immunol.* 2021; 12: 607217. DOI: 10.3389/fimmu.2021.607217.
32. Kreitmman L., Bodinier M., Fleurie A. et al. Mortality prediction in sepsis with an immune-related transcriptomics signature: a multi-cohort analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 930043. DOI: 10.3389/fmed.2022.930043.
33. Leijte G.P., Rimmelé T., Kox M. et al. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes. *Crit. Care.* 2020; 24(1): 110. DOI: 10.1186/s13054-020-2830-x.
34. Liu R., Greenstein J.L., Fackler J.C. et al. Spectral clustering of risk score trajectories stratifies sepsis patients by clinical outcome and interventions received. *Elife.* 2020; 9: e58142. DOI: 10.7554/eLife.58142.

35. Mewes C., Alexander T., Benedikt Büttner et al. Effect of the Lymphocyte Activation Gene 3 polymorphism rs951818 on mortality and disease progression in patients with sepsis — a prospective genetic association study. *J Clin Med.* 2021; 10(22): 5302. DOI: 10.3390/jcm10225302.
36. Mewes C., Alexander T., Büttner B. et al. TIM-3 genetic variants are associated with altered clinical outcome and susceptibility to gram-positive infections in patients with sepsis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(21): 8318. DOI: 10.3390/ijms21218318.
37. Mewes C., Büttner B., Hinz Jo. et al. The CTLA-4 rs231775 GG genotype is associated with favorable 90-day survival in Caucasian patients with sepsis. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 15140. DOI: 10.1038/s41598-018-33246-9.
38. Miao H., Chen S., Ding R. Evaluation of the molecular mechanisms of sepsis using proteomics. *Front Immunol.* 2021; 12: 733537. DOI: 10.3389/fimmu.2021.733537.
39. Reddy K., Sinha .P, O’Kane C.M. et al. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(6): 631–43. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30124-7.
40. Ren C., Yao R.Q., Zhang H. et al. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression. *J Neuroinflammation.* 2020; 17(1): 14. DOI: 10.1186/s12974-020-1701-3.
41. Reyes M., Filbin M.R., Bhattacharyya R.P. et al. An immune-cell signature of bacterial sepsis. *Nat Med.* 2020; 26(3): 333–40. DOI: 10.1038/s41591-020-0752-4.
42. Reyes M., Filbin M.R., Bhattacharyya R.P. et al. Plasma from patients with bacterial sepsis or severe COVID-19 induces suppressive myeloid cell production from hematopoietic progenitors in vitro. *Sci Transl Med.* 2021; 13(598): eabe9599. DOI: 10.1126/scitranslmed.abe9599.
43. Roquilly A., Jacqueline C., Davieau M. et al. Alveolar macrophages are epigenetically altered after inflammation, leading to long-term lung immunoparalysis. *Nat. Immunol.* 2020; 21(6): 636–48. DOI: 10.1038/s41590-020-0673-x.
44. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S. et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA.* 2019; 321(20): 2003–17. DOI: 10.1001/jama.2019.5791.
45. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 775–87. DOI: 10.1001/jama.2016.0289.
46. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
47. Stanski N.L., Wong H.R. Prognostic and predictive enrichment in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(1): 20–31. DOI: 10.1038/s41581-019-0199-3.
48. Sweeney T.E., Azad T.D., Donato M. et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters. *Crit Care Med.* 2018; 46(6): 915–25. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003084.
49. Sweeney T.E., Perumal T.M., Henao Ricardo et al. A community approach to mortality prediction in sepsis via gene expression analysis. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 694. DOI: 10.1038/s41467-018-03078-2.
50. Torres L.K., Pickkers P., van der Poll T. Sepsis-induced immunosuppression. *Annu Rev Physiol.* 2022; 84: 157–81. DOI: 10.1146/annurev-physiol-061121-040214.
51. Van der Poll T., Shankar-Hari M., Wiersinga W.J. The immunology of sepsis. *Immunity.* 2021; 54(11): 2450–64. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.012.
52. Venet F., Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14(2): 121–37. DOI: 10.1038/nrneph.2017.165.
53. Vincent J.L. Current sepsis therapeutics. *EBioMedicine.* 2022; 86: 104318. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104318.
54. Vincent J.L. Emerging paradigms in sepsis. *EBioMedicine.* 2022; 86: 04398. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104398.
55. Wakeley M.E., Gray C.C., Monaghan S.F. et al. Check point inhibitors and their role in immunosuppression in sepsis. *Crit. Care Clin.* 2020; 36(1): 69–88. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.006.
56. Wang Z.F., Yang Y.M., Fan H. Diagnostic value of MiR-155 for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in patients with sepsis. *J Int Med Res.* 2020; 48(7): 300060520943070. DOI: 10.1177/0300060520943070.
57. Watanabe E., Nishida O., Kakihana Y. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of nivolumab in patients with sepsis-induced immunosuppression: a multicenter, open-label phase 1/2 study. *Shock.* 2020; 53(6): 686–94. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001443.
58. Wiersinga W.J., van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine.* 2022; 86: 104363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104363.
59. Wisler J.R., Singh K., Mccarty A.R. et al. Proteomic pathway analysis of monocyte-derived exosomes during surgical sepsis identifies immunoregulatory functions. *Surg Infect (Larchmt).* 2020; 21(2): 101–11. DOI: 10.1089/sur.2019.051.
60. Wong H.R., Hart K.W., Lindsell C.J., Sweeney T.E. External corroboration that corticosteroids may be harmful to septic shock endotype A patients. *Crit. Care Med.* 2021; 49(1): e98–e101. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004709.
61. Xia D., Wang S., Yao R. et al. Pyroptosis in sepsis: comprehensive analysis of research hotspots and core genes in 2022. *Front Mol Biosci.* 2022; 9: 955991. DOI: 10.3389/fmolb.2022.955991.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.40.51.003

УДК 616-006.441/.444-07-08-053.8/9-082-06+616.831-006+615.03

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ В СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

© Александр Кимович Юркин, Вадим Витальевич Тыренко,
Екатерина Александровна Юркина

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактная информация: Александр Кимович Юркин — к.м.н., преподаватель кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина. E-mail: carotis1956@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-1387-6688 eLIBRARY ID: 54040528 SPIN 6674-3521

Для цитирования: Юркин А.К., Тыренко В.В., Юркина Е.А. Клинические аспекты поражения нервной системы при неходжкинских лимфомах в старших возрастных группах // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 40–53. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.40.51.003>

Поступила: 28.05.2023

Одобрена: 05.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. В мире в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости неходжкинскими лимфомами, особенно среди пациентов старших возрастных групп. В большинстве случаев это заболевание манифестирует поражением висцеральных или периферических лимфатических узлов, однако за последние десятилетия наблюдается увеличение числа пациентов экстранодальными неходжкинскими лимфомами, в том числе с поражением нервной системы. Кроме этого, вовлечение в патологический процесс невралгических структур возможно и при системной лимфоме. Неврологические нарушения утяжеляют состояние этой категории больных, требуют своевременной ранней диагностики и риск-адаптированных подходов в лечении, учитывая наличие коморбидной патологии. Данная статья посвящена структуризации знаний поражения нервной системы при неходжкинских лимфомах относительно их эпидемиологии, клинических проявлений, особенностей терапии у пациентов старших возрастных групп.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома центральной нервной системы; первичная лимфома глаза; интраваскулярная лимфома; нейролимфоматоз; неходжкинская лимфома.

CLINICAL ASPECTS OF NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS IN OLDER AGE GROUPS

© Aleksandr K. Yurkin, Vadim V. Tyrenko, Ekaterina A. Yurkina

Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedeva st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

Contact information: Aleksandr K. Yurkin — Candidate of Medical Sciences, Lecturer at the Department of Faculty therapy named after S.P. Botkin. E-mail: carotis1956@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-1387-6688 eLIBRARY ID: 54040528 SPIN: 6674-3521

For citation: Yurkin AK, Tyrenko VV, Yurkina EA. Clinical aspects of nervous system damage in non-hodgkin's lymphomas in older age groups. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):40-53. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.40.51.003>

Received: 28.05.2023

Revised: 05.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. In recent years, there has been a steady increase in the incidence of non-Hodgkin's lymphomas in the world, especially among patients of older age groups. In most cases, this disease manifests itself as a lesion of the visceral or peripheral lymph nodes, but over the past decades there has been an increase in the number of patients with extranodal non-Hodgkin's lymphomas, including those with damage to the nervous system. In addition, involvement of neural structures

in the pathological process is also possible with systemic lymphoma. Neurological disorders aggravate the condition of this cohort of patients, require timely early diagnosis and risk-adjusted treatment approaches, taking into account the presence of comorbid pathology. This article is devoted to structuring the knowledge of nervous system lesions in non-Hodgkin's lymphomas regarding their epidemiology, clinical manifestations, and features therapy in patients of older age groups.

KEY WORDS: B-primary (diffuse large B-cell) central nervous system lymphoma; primary vitreoretinal lymphoma; intravascular large B-cell lymphoma; neurolymphomatosis; non-Hodgkin lymphoma.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в мире наблюдается рост заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) примерно на 8–10% в год во всех возрастных группах у взрослых, особенно у пациентов старше 60 лет [64]. Заболеваемость НХЛ в Российской Федерации составляет 2,1–3,3 случая на 100 тыс. населения в год [7]. С возрастом увеличивается количество больных НХЛ [51, 55], причем средний возраст большинства пациентов среди впервые диагностированных НХЛ превышает 60 лет [28, 51]. Стоит отметить, что увеличение продолжительности жизни привело к возрастанию количества пациентов с НХЛ в старших возрастных группах. Учеными еще в конце 80-х годов XX века была спрогнозирована данная тенденция, и в дальнейшем она получила свое подтверждение [36]. У пожилых людей агрессивные формы лимфом являются наиболее распространенной группой лимфоидных злокачественных новообразований [28], при этом примерно половину всех НХЛ составляет диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) [55]. В крупном исследовании L.-Y. Bai и соавт. (2003), проводившемся с января 1993 по апрель 2002 года, были рассмотрены пациенты в возрасте 70 лет и старше. В работе показано, что в большинстве случаев была верифицирована ДВКЛ (68,9%), периферическая Т-клеточная лимфома (17,0%) и фолликулярная лимфома (50% среди индолентных вариантов) [17]. По данным M.J. Ninan, V.A. Morrison (2009), наиболее часто у пожилых больных диагностировали помимо ДВКЛ, периферической Т-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфому из малых лимфоцитов [57]. НХЛ представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний, которые в большинстве случаев манифестируют поражением висцеральных либо периферических лимфатических узлов, но в последние годы возросла заболеваемость экстранодальными

формами НХЛ [3, 8]. При этом частота поражения различных тканей и органов неодинакова. Так, согласно результатам проспективного исследования с участием 1251 взрослого пациента с НХЛ, средний возраст которых составил 59 лет (от 16 до 95 лет), из 17 онкологических центров Чили наиболее часто изолированно вовлекались желудочно-кишечный тракт (38%), область головы и шеи (24%), кожа (15%). Авторы отметили, что лимфома центральной нервной системы (ЦНС) была зарегистрирована в 3,6% случаев [59].

Неврологические осложнения, встречающиеся при опухолях системы крови, классифицируют на основании различных принципов систематизации. Удобной в практической деятельности, логичной и понятной является классификация, предложенная L. Recht, M. Mrugala (2003). В этой классификации авторы все неврологические нарушения, встречающиеся при лимфоидных и гемопоэтических опухолях, распределили на прямые и непрямые. Прямые (Direct) связаны с инфильтрацией либо компрессией невралических структур опухолевыми клетками, к ним относят: менингеальное, интрапаренхиматозное, эпидуральное поражения, а также повреждение периферических нервов. Непрямые (Indirect) вызваны вовлечением в патологический процесс различных отделов нервной системы вследствие инфекционных, сосудистых причин, паранеопластического синдрома. Следует отметить, что интенсификация режимов полихимиотерапии и применение нейротоксичных цитостатических препаратов может также приводить к неврологическим расстройствам у этой категории пациентов [60]. В данной статье мы обсудим прямые (или специфические) неврологические осложнения при НХЛ.

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Первичная лимфома ЦНС (ПЛЦНС) обычно локализуется в паренхиме мозга, но может затрагивать спинной мозг, глаза, мозговые

оболочки [38, 41]. С возрастом частота встречаемости ПЛЦНС увеличивается, особенно у лиц старше 65 лет [29]. ПЛЦНС составляет от 4 до 12% всех экстранодальных лимфом и 3–4% всех первичных опухолей ЦНС [5, 61]. Этиология этой патологии неизвестна [5]. Факторами риска развития ПЛЦНС являются приобретенные/врожденные иммунодефицитные состояния. Возможно, также ключевую роль в возникновении опухоли играет вирус Эпштейна–Барр [29, 32]. В 1988 г. F.N. Hochberg, D.C. Miller в статье, посвященной ПЛЦНС, предположили два возможных пути появления патологического лимфоидного клона в ЦНС. Первый состоит в том, что популяции лимфоцитов под влиянием какого-либо стимула (вирусной инфекции) мигрируют в ЦНС и остаются там, впоследствии становясь родоначальниками патологического лимфоидного клона. Второй основывается на гипотезе, что первичный злокачественный лимфоидный клон образуется в отдаленном участке организма и проникает в ЦНС позже под влиянием неизвестных факторов, что в некоторой степени объясняет мультифокальность поражения головного мозга [46]. О наибольшей вероятности второй теории свидетельствует факт антигенных отличий лимфоидной опухоли, протекающей с/без поражения головного мозга [9]. У пациентов при иммунодефиците, возможно, имеет место иной механизм образования лимфомы ЦНС, чем у иммунокомпетентных больных [5, 9].

Международная исследовательская группа по изучению экстранодальных лимфом (International Extranodal Lymphoma Study Group, IELSG) определила пять неблагоприятных прогностических факторов при ПЛЦНС: возраст старше 60 лет, общесоматический статус по шкале ECOG (Eastern cooperative oncology group, Восточная объединенная онкологическая группа) более 1 балла, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови, увеличение содержания белка в ликворе и локализация опухоли в области базальных ганглиев, перивентрикулярно, ствола мозга и мозжечка [29, 41].

Согласно исследованиям иммунофенотипа в большинстве случаев (70–90%) — это ДВКЛ [41], в связи с этим в классификации опухолей гемопоэтической и лимфатической систем (ВОЗ, 2017) была выделена отдельная нозологическая форма: первичная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома ЦНС (ДВККЛ ЦНС) [58]. Реже диагностируются опухоли из морфологически зрелых лимфо-

идных клеток (15–20%), Т-клеточные опухоли (5–6%) и лимфоплазмочитарные лимфомы (4–6%) [5, 41].

Особенностью морфологической картины ПЛЦНС является преимущественное расположение опухолевых клеток вдоль мозговых сосудов (особенно артериол и венул), при этом частично возможна инфильтрация стенок сосудов лимфоидными клетками, что требует проведения дифференциальной диагностики с церебральным васкулитом при аутоиммунных заболеваниях (например, системной красной волчанкой), с воспалительными заболеваниями головного мозга. Вероятно, поэтому контуры опухоли нечеткие и микроскопические границы шире, чем макроскопические. Клеточный состав представлен центробластами, реже центроцитами и иммунобластами, также может быть примесь реактивных астроцитов, мелких лимфоцитов, макрофагов [52, 53]. Иммуногистохимическое исследование показывает, что более чем 90% случаев это В-клеточные лимфомы — ПЛЦНС-ДВКЛ (CD20+) с частой коэкспрессией других пан-В-клеточных маркеров (CD19, CD22, CD79a) [2, 8, 29]. В исследованиях M. Montesinos-Rongen и соавт. (2004; 2021) зарегистрированы частые экспрессии BCL6, MUM1/IRF4, BCL2, c-MYC, реже — экспрессии CD10. Были выявлены соматические гипермутации протоонкогенов (PAX5, PIM1, c-MYC, RhoH/TTF), ответственных за развитие, пролиферацию и апоптоз В-клеток [53, 54]. В ПЛЦНС также обнаруживают мутации MYD88 и CD79B, оказывающие влияние на сигнальный путь рецептора В-клеток (BCR) [29, 53]. В опухолевых клетках пожилых пациентов с ПЛЦНС Н. Ohno и соавт. (2022) обнаружили на основании молекулярно-генетического анализа следующие цитогенетические нарушения: t (8;14) (q24;q32) и t (3;14) (q27;q32) [58].

В большинстве случаев (66–70%) у иммунокомпетентных больных отмечено солитарное поражение головного мозга, при иммунодепрессии — в 50% [8, 18]. Крупный ретроспективный анализ пациентов с медианой возраста 61 год (от 2 до 88 лет) показал, что анатомически ПЛЦНС располагалась супратенториально в 87% случаев, преимущественно в лобно-теменной области (39%), а инфратенториально — в 13% случаев [18]. Клинические проявления ПЛЦНС вариабельны и не позволяют, чаще всего, сразу установить правильный диагноз, В-симптомы у этой категории пациентов отсутствуют. По дан-

ным научных публикаций, в 50–70% случаев у пациентов диагностируют очаговые неврологические симптомы, в 32–50% случаев в течение нескольких недель или даже месяцев могут возникнуть когнитивные расстройства или поведенческие нарушения, в 32–33% случаев наблюдают общемозговой синдром, в 14–30% случаев — эпилептические приступы [18, 41, 61]. При этом в старших возрастных группах нарушения в когнитивной сфере могут превалировать над общемозговыми симптомами [37].

Примерно 15–25% пациентов с ПЛЦНС имеют вторичное поражение органа зрения. Начальными симптомами зрительных нарушений могут быть снижение остроты зрения, нечеткость изображения или появление «плавающих точек» в поле зрения. Нужно учитывать, что около трети пациентов не будут предъявлять никаких жалоб [38, 41].

В цереброспинальной жидкости пациентов с ПЛЦНС в 8–42% случаев можно выявить плеоцитоз, представленный опухолевыми клетками или реактивными лимфоцитами, повышенное содержание белка [18, 41, 65]. В практической деятельности основными неинвазивными методами диагностики, позволяющими предположить эту патологию, являются мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) и/или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с перфузионным исследованием. Однако, по данным ряда авторов, строго специфичных МР/КТ-признаков для ПЛЦНС не выявлено [5, 8], поэтому она требует проведения тщательной дифференциальной диагностики с глиомами высокой степени злокачественности, одиночными метастатическими поражениями, иногда с демиелинизирующими и инфекционными заболеваниями. Анализ результатов проспективного исследования, проводившегося с 2018 по 2021 годы, с участием 80 пациентов с различными опухолями ЦНС, в том числе ПЛЦНС, продемонстрировал недостаточную эффективность неинвазивных нейровизуализационных диагностических методов для установления окончательного диагноза ПЛЦНС по сравнению с инвазивными, но они имеют важное значение в поэтапном обследовании пациентов [62]. Применение стереотаксической биопсии является высокоспецифичным методом исследования, «золотым стандартом», позволяющим получить материал опухоли для дальнейшего гистологического и иммуногистохимического изучения [5, 8, 18,

62]. Международная объединенная группа по изучению ПЛЦНС (The International primary central nervous system lymphoma collaborative group, IPCG) рекомендует также комплексное обследование с помощью позитронно-эмиссионной томографии либо КТ всех лимфоидных областей, исследование костного мозга (цитологическое, иммунофенотипическое, цитогенетическое и гистологическое) для исключения/подтверждения иных очагов, первичной опухоли [41].

Первичная лимфома глаза (ПЛГ) является редкой опухолью, встречается с частотой 0,46 случаев на 100 тыс. человек ежегодно. По морфологическим характеристикам, как правило, представляет ДВКЛ, значительно реже определяют Т/НК-клеточные лимфомы. Заболевание встречается у лиц старшей возрастной группы, в одинаковой степени у мужчин и женщин, описаны единичные случаи возникновения ПЛГ у детей и подростков [48, 68]. Стоит отметить, что около 20% пациентов с ПЛЦНС имеют вовлечение в патологический процесс органа зрения, в то же время у 50–90% больных ПЛГ на различных этапах терапии верифицируют ПЛЦНС. ПЛГ наиболее часто поражает сетчатку, стекловидное тело и зрительный нерв. В научной литературе встречаются редкие клинические наблюдения сочетанного поражения интраокулярной и периокулярной лимфомой [6, 11, 48, 68]. Клиническая картина неспецифична, поэтому от манифестации заболевания до установления правильного диагноза, по данным ряда авторов, может пройти от 6 месяцев до 2–3 лет [33, 48]. В дебюте ПЛГ в 40–50% случаев пациенты жалуются на «ощущение тумана перед глазами», в 25–30% случаев — на снижение остроты зрения и в 20–25% случаев — на появление «мушек» в поле зрения. Офтальмоскопическая картина ПЛГ неоднозначна, может протекать под видом других заболеваний глаза, нередко имитируя клинические проявления вялотекущего увеита (так называемый «маскарадный синдром»), которые, как правило, резистентны к проводимой терапии (глюкокортикостероидной и антибактериальной) [12, 48]. На ранних стадиях ПЛГ может проявлять себя деструкцией и инфильтрацией стекловидного тела опухолевыми клетками, возможно обнаружение белесых преципитатов на эндотелии роговицы, представляющие собой скопления лимфоидных клеток [6, 12, 68]. В случае преимущественного поражения сетчатки на глазном дне возникают инфильтративные очаги желтовато-кремового цвета

с четкими границами, в терминальной стадии возможны тракционная отслойка сетчатки, субатрофия глазного яблока [12, 48]. Следует указать, что вторичные интраокулярные лимфомы, не вовлекая сетчатку, поражают сосудистую оболочку [6].

Диагностика осуществляется с применением современных инструментальных методов (флюоресцентной ангиографии, оптической когерентной томографии, ультразвукового дуплексного сканирования глазных яблок, МРТ/КТ), также для верификации патологических изменений выполняют биопсию стекловидного тела, в ряде случаев — трансквитреальную тонкоигольную биопсию новообразования с последующими цитологическим, молекулярно-генетическим и иммуногистохимическим исследованиями [11, 12, 33, 41, 48].

Первичная лимфома спинного мозга является крайне редкой формой, поэтому ряд исследователей отрицают возможность первичного поражения спинного мозга [42]. В научной литературе встречаются единичные описания клинических наблюдений [5, 20]. Патологические изменения выявляют, главным образом, на уровне грудного отдела [42]. Неврологические симптомы топически соответствуют уровню локализации лимфомы спинного мозга, однако патогномоничных признаков нет, поэтому важное значение приобретает целенаправленное всестороннее обследование пациентов [19, 20].

При отсутствии лечения ПЛЦНС быстро приводит к летальному исходу, продолжительность жизни не превышает нескольких месяцев [14]. В целях установления точного гистологического диагноза используется стереотаксическая биопсия. Хирургические методы лечения при ПЛЦНС большинство исследователей не рекомендуют, только в случае развития дислокационного синдрома, угрожающего жизни [4, 5, 8, 29, 34, 42], поскольку могут увеличивать риск продолженного роста опухоли и диссеминацию злокачественных клеток [5].

Длительно существующим стандартом лечения считалось краниальное облучение в суммарной дозе 40–50 Гр, медиана выживаемости при этом составляла всего 12–18 месяцев. Краниоспинальное облучение ассоциировалось с нейротоксичностью, но не улучшило выживаемость [2, 29].

В большинстве случаев ПЛЦНС, как и многие лимфопрлиферативные заболевания, чувствительны к лечению глюкокортикоидными препаратами, оказывая эффект достаточно быстро, приводя к уменьшению размеров

опухоли в течение 48 часов [5, 8]. Применение химиотерапии (ХТ) улучшило результаты лечения, но выбор лекарственных средств ограничен необходимостью проникновения их через гематоэнцефалический барьер, поэтому схемы ХТ, используемые для других вариантов неходжкинских лимфом, оказались неэффективными (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон и др.) [2, 61]. В отношении лимфом высокоэффективным оказался метотрексат в высоких дозах (MTX), медиана общей выживаемости (ОВ) варьировала от 14 месяцев до 5 лет [14]. Есть сообщения об успешном применении высоких доз цитарабина, MTX, а также прокарбазина, ломустина и винкристина, топотекана, тиотепа [4, 8, 14, 29]. Комбинированный метод лечения (лучевая и химиотерапия) увеличивает ОВ, по данным ряда авторов, до 24–60 месяцев [2, 8, 42]. Однако пациентам, особенно старших возрастных групп, с низким общесоматическим статусом и выраженной коморбидностью, подобный лечебный подход угрожает развитием отсроченной нейротоксичности, выражающейся в прогрессировании когнитивной дисфункции вплоть до развития деменции, атаксии и недержания мочи [14, 29, 34, 61]. Мнения ученых относительно эффективности применения анти-CD20-антител в терапии ПЛЦНС противоречивы [5, 9, 61]. Согласно недавно опубликованным результатам крупного многоцентрового открытого рандомизированного исследования HOVON105/ALLG NHL24 III фазы с участием 200 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет, введение ритуксимаба в схему ХТ (MTX, тенипозид, кармустин, преднизолон) не улучшило показатели ОВ [27]. Следует отметить, что большинство рецидивов (35–60%) возникает в первые 2 года заболевания с момента окончания первоначальной терапии, а в 10–30% случаев ПЛЦНС могут оказаться рефрактерными к проводимому лечению [34, 61]. Высокодозную миелоаблативную ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток рассматривают у больных молодого возраста [4], поскольку у лиц старших возрастных групп вследствие наличия значительного количества сопутствующей патологии данный метод сопряжен с риском возникновения тяжелых осложнений.

Согласно литературным данным, первичное вовлечение в патологический процесс оболочек головного и спинного мозга возникает крайне редко (примерно в 7% случаях от

всех ПЛЦНС) и встречается в публикациях в виде случаев либо небольшой серии наблюдений [3, 63]. Клинические проявления разнообразны и неспецифичны, соответствуют локализации опухоли, что требует проведения комплексного поэтапного обследования больного. Анализ результатов исследования 48 иммунокомпетентных больных лептотомингеальной формой с медианой возраста 51 год (6–84 года), выполненный J.W. Taylor и соавт. (2013), показал, что в 44% случаев пациенты жаловались на головную боль, в 25% случаев — на координаторные нарушения, в 8% случаев диагностировали эпилептические приступы. При осмотре у 58% пациентов были отмечены краниальные невропатии (преимущественно отводящего и лицевого нервов), у 48% — спинальные нарушения (в 35% случаях был верифицирован нижний парапарез), у 21% — расстройства мочеиспускания и дефекации. Наиболее распространенным морфологическим вариантом была ДВКЛ (62%), затем следовали Т-клеточные лимфомы (19%), другие нозологические формы встречались реже. Авторы использовали различные варианты лечения (химиотерапию, лучевую терапию), при этом медиана ОВ составила 24 месяца [63].

Первичная лимфома твердой мозговой оболочки (ТМО) является редким заболеванием, она не может быть отнесена к лимфомам особых локализаций [1]. По данным F.M. Iwamoto и соавт. (2006), среди 335 больных ПЛЦНС она была верифицирована с частотой 2,4% случаев [47]. При краниальной локализации лимфомы ТМО наиболее распространенным вариантом является лимфома маргинальной зоны MALT-типа [47], в то же время в случае спинальной локализации не менее 50% лимфом представлены ДВКЛ [1]. Механизм возникновения первичных лимфом ТМО неизвестен, одна из гипотез предполагает их появление вследствие воспалительных процессов ТМО. Клинические проявления и невровизуализационная картина лимфомы ТМО могут имитировать менингиому, внутричерепную гематому [1]. Вследствие редкости лимфомы ТМО стандартной лечебной тактики не существует, применяют, как правило, комбинированные методы терапии [47].

ВТОРИЧНОЕ (МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ) ПОВРЕЖДЕНИЕ НЕВРАЛЬНЫХ СТРУКТУР ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ

При агрессивной НХЛ вторичное вовлечение невральных структур происходит в 5–39%

случаев и зависит от гистологического варианта [23, 24]. В ретроспективном исследовании B.E. Akkas, U.V. Gulin (2013) у пациентов, средний возраст которых был $56,5 \pm 19,2$ года, в 4,4% случаев на момент верифицирования системной лимфомы было обнаружено опухолевое поражение ЦНС, в 5,4% случаев диагностирован рецидив основного заболевания с вторичным вовлечением ЦНС. При этом у большинства больных наблюдали III–IV стадию болезни и экстранодальную локализацию [15]. Наиболее вероятно, что поражение нервной системы при генерализованной НХЛ возникает субклинически на ранних этапах болезни [13] и связано с большей предрасположенностью злокачественных лимфоидных клеток к диссеминации как по лимфатической системе, так и по другим органам и тканям [21]. В подтверждении этого предположения интересными представляются результаты, полученные U. Hegde и соавт. (2005) при изучении ликвора методами проточной цитометрии и цитологическим больных агрессивными лимфомами с высоким риском поражения ЦНС. Авторы обнаружили, что в 22% случаев (у 11 пациентов из 51), благодаря иммунологическому исследованию (проточная цитометрия) спинномозговой жидкости, были верифицированы опухолевые клетки, при этом цитологический метод диагностики обнаружил их только у 1 пациента. Этот факт свидетельствует о том, что проточная цитометрия как более чувствительный метод ранней диагностики опухолевого поражения ЦНС может применяться у пациентов высокой группы риска с целью возможного изменения терапевтической тактики [44].

В среднем метастазирование в ЦНС возникает через 5–12 месяцев от постановки диагноза, пациенты имеют в таком случае неблагоприятный прогноз: средняя выживаемость варьирует от 2 до 6,5 месяцев [15]. Нужно отметить, что больные с изолированными рецидивами в ЦНС имеют более благоприятный прогноз [13]. К факторам, связанным с повышенным риском специфического поражения ЦНС, большинство исследователей относят: гистологический вариант опухоли, возраст старше 60 лет, III, IV стадии заболевания, >2 баллов по шкале, разработанной ECOG, повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, высокая группа риска по IPI (International Prognostic Index, Международный прогностический индекс), поражение двух экстранодальных зон и более, а также почеч и надпочечников [10, 13, 15, 21, 23, 24, 35].

Ранее в научных публикациях авторы сообщали о более частом обнаружении патологического процесса в оболочках мозга, чем в паренхиме: 64 и 28% соответственно [45, 66]. В литературе встречаются описания клинических наблюдений поражения оболочек мозга при фолликулярной лимфоме, хроническом лимфолейкозе, лимфоме маргинальной зоны MALT-типа [13]. Однако в последние годы преобладающими являются варианты опухолевого поражения ЦНС с вовлечением паренхимы (в 40–60% случаев) [23]. Так, в крупном исследовании, включающем 1222 пожилых пациентов (средний возраст 68 лет), паренхиматозное поражение мозга было диагностировано в 65,5% случаев, вовлечение оболочек мозга наблюдали в 25,9% случаев, а сочетанные формы — в 8,6%. Авторы указали, что в подавляющем большинстве случаев (81,6%) морфологическим вариантом системной лимфомы являлась ДВКЛ, другие варианты В-клеточных лимфом встречались реже (18,4%) [24]. Аналогичные гистологические результаты были получены J.E. Bromberg и соавт. (2013) при ретроспективном анализе данных 92 больных НХЛ с метастазированием в ЦНС со средним возрастом 59 лет: ДВКЛ была верифицирована в 76% случаях, фолликулярная лимфома — в 5% случаев, лимфома из клеток мантии — в 5% случаев, лимфома Беркитта — в 2% случаев, другие гистологические варианты — в 11% случаев [26].

В целом клиническая картина неспецифична, наиболее часто встречается общемозговой синдром, несколько реже неврологические симптомы, топически соответствующие уровню повреждения [26]. По данным Т.И. Поспеловой и соавт. (2022), среди больных с вторичным поражением нервной системы при ДВКЛ статистически чаще встречались люди старше 60 лет, чем при ПЛЦНС: 85,7% против 55,3%. Поражение спинного мозга было зарегистрировано с частотой 14,3%, а краниальные невропатии — 11,4%. При этом анализ изменений, выявленных при проведении нейровизуализации, показал, что в ткани мозга солитарные и множественные очаги встречались почти с равной частотой: 31,4 и 34,3% соответственно [10].

Нужно отметить, что результаты терапии в случае метастазирования в ЦНС при НХЛ, особенно у больных старших возрастных групп, все еще сложно назвать удовлетворительными в связи с риском возникновения тяжелых осложнений в случае интенсификации программ ХТ вследствие коморбидной пато-

логии, предлеченности пациентов, что определяет актуальность поиска новых эффективных методов системного воздействия.

Нейролимфоматоз (НЛ) представляет собой лимфоидную инфильтрацию периферических нервов, корешков или черепных нервов, встречается с частотой 0,2–5% случаев при НХЛ [43], крайне редко при остром лейкозе [31, 39, 49]. При этом наиболее частым гистологическим вариантом является ДВКЛ [25], реже выявляют фолликулярную лимфому и Т-клеточные лимфомы [31, 43]. Точные механизмы развития НЛ неизвестны, но есть предположение о том, что причиной является злокачественно перерожденный аутореактивный клон В-клеток, направленный на различные структуры периферической нервной системы (ПНС). Стоит также отметить, что, несмотря на отсутствие эпидемиологических сведений о связи между НЛ и аутоиммунными заболеваниями, у этой категории пациентов чаще, чем в популяции, встречаются такие заболевания, как системная красная волчанка, целиакия, гипотиреоз, синдром Шегрена, узловатая эритема [16].

Симптомы НЛ могут быть первичным проявлением гемобластоza либо возникать на фоне прогрессирования/рецидива опухолевого заболевания системы крови [31, 43]. Поражение ПНС при НЛ может принимать различные варианты. Наиболее часто обнаруживают болевую форму полиневропатии и полирадикулопатии, несколько реже — мононевропатии, поражение черепно-мозговых нервов и плексопатии [16]. Согласно ретроспективному анализу 50 пациентов с медианой возраста 55,5 лет (в диапазоне от 18 до 80 лет) из 12 центров в 5 странах, выполненному группой ученых из IPCG, клиническая феноменология поражений ПНС была представлена следующим образом: наиболее часто были зарегистрированы периферические невропатии (60%), остальные варианты (поражение спинномозговых корешков, сплетений, краниальные невропатии) встречались примерно с одинаковой частотой: 48, 40 и 46% случаев соответственно. Примечательно, что болевые формы невропатий были зафиксированы в 76% случаев (38 пациентов) [39]. В дебюте полиневропатии возникают, главным образом, сенсорные расстройства (гипестезии, парестезии и др.), при неврологическом осмотре обнаруживают арефлексию, в дальнейшем развивается моторный дефицит. Полирадикулопатия, как правило, имеет прогрессирующий характер в течение недель

или месяцев, с локализацией патологического процесса преимущественно на поясничном и крестцовом уровнях (шейный и грудной уровни регистрируются значительно реже). Стоит отметить, что нередко диагностируется синдром «конского хвоста». Описаны случаи дисфункции вследствие НЛ глазодвигательного, тройничного, лицевого, преддверно-улиткового и блуждающего нервов [43, 49]. Для НЛ наиболее характерны плечевая и пояснично-крестцовая плексопатии [16, 31, 49]. В научной литературе также есть сообщения о лимфоидной инфильтрации седалищного, лучевого, срединного, межреберных нервов. При этом сенсорные и моторные расстройства предшествуют порой установлению диагноза основного заболевания от 5 месяцев до 2 лет [16, 25].

У пациентов, особенно старших возрастных групп, с болевым синдромом и клинической картиной поражения ПНС, имеющих в анамнезе злокачественное гематологическое заболевание (НХЛ, острый лейкоз), в дифференциальный диагноз необходимо включать НЛ и проводить тщательное поэтапное инструментальное, нейровизуализационное обследование, при необходимости выполнять люмбальную пункцию с последующим исследованием ликвора и биопсию нерва.

Лечение предполагает тесное сотрудничество неврологов и гематологов, оно должно быть направлено на основное заболевание, обычно применяют ХТ (в том числе интратекально) в сочетании с лучевой терапией [25, 31, 43, 49].

По сообщениям ряда авторов, прогноз при НЛ неблагоприятный, поскольку медиана ОВ составляет 10 месяцев, но это, возможно, связано с трудностью диагностики этой редкой патологии [31, 49].

Интраваскулярная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома является еще одной редкой патологией. Верификация ее происходит еще реже, чем НЛ. Неврологические симптомы могут быть вызваны изменениями как в ЦНС, так и в ПНС, в основе которых лежит пролиферация неопластических лимфоидных клеток в просвете сосудов малого диаметра [40, 50]. Как правило, патологический процесс охватывает другие органы и ткани, но симптомы неспецифичны, что существенно затрудняет своевременную диагностику. Ретроспективный анализ, выполненный М. Geer и соавт. (2019), включавший 54 пациента, средний возраст которых был 63 года (40–88 лет), с гистологически подтвержден-

ным диагнозом показал, что медиана ОВ среди тех лиц, кому установили диагноз и провели курс ХТ, составила 5,25 лет [56].

Заслуживает внимания и спинальная эпидуральная лимфома, которая может быть первичной, диагностируемой с частотой 0,9–6,5% случаев среди всех экстракраниальных НХЛ, при этом наиболее распространенным морфологическим вариантом ее является ДВКЛ [22]. Лимфоидная инфильтрация в эпидуральном пространстве на фоне диссеминации НХЛ возникает, по данным ряда ученых, с частотой от 0,1 до 10,2% случаев [30, 67]. В большинстве из них злокачественная инфильтрация происходит на уровне грудного отдела, несколько реже — на шейном и поясничном уровнях [22, 30]. Поражение эпидуральной клетчатки может происходить вследствие лимфоидной инфильтрации через межпозвонковые отверстия, с последующим вовлечением в процесс спинномозговых корешков, радикуло-медуллярных артерий и спинного мозга. Заболевание в большинстве случаев манифестирует с прогрессирующим нарастающим по выраженности болевого синдрома в спине, с последующим присоединением чувствительных, двигательных и тазовых нарушений. Диагностика основывается на инвазивных (биопсия) и неинвазивных методах (различные нейровизуализационные исследования). При эпидуральной компрессии опухолью проводят хирургическое вмешательство, также применяют ХТ и радиотерапию [22, 67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проанализировав данные отечественных и зарубежных публикаций, можно прийти к выводу об актуальности проблемы поражения нервной системы при неходжкинских лимфомах у пациентов старших возрастных групп. Опухолевое повреждение структур как центральной, так и периферической нервной системы может быть как первичным, так и вторичным, возникшим на фоне диссеминации лимфопрлиферативного процесса. Для этой категории пациентов характерен полиморфизм клинической картины, отсутствие патогномоничных неврологических симптомов, сложность анализа результатов нейровизуализационных исследований, что создает существенные трудности в выявлении этой патологии, требует проведения тщательного дифференциального диагноза с широким кругом заболеваний (сосудистых,

инфекционных, демиелинизирующих и др.) с применением современных высокотехнологичных методов диагностики. В различных исследованиях было продемонстрировано, что возраст играет отрицательную роль в развитии осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с НХЛ. Кроме того, неврологические нарушения значительно усугубляют состояние больных. Именно поэтому необходимы дальнейшие исследования в области гериатрии, гематологии и неврологии с целью верификации особенностей данных патологий для разработки новых методов ранней диагностики и применения риск-адаптированной стратегии лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичева Л.Г., Байков В.В., Леенман Е.Е. и др. Неходжкинские лимфомы твердой мозговой оболочки. Современная онкология. 2016; 18(2). Доступен по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27720998> (дата обращения 04.05.2023).
2. Бабичева Л.Г. Экстранодальные неходжкинские лимфомы центральной нервной системы, яичка и поджелудочной железы. Современная Онкология. 2015; 17(5). Доступен по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26099039> (дата обращения 04.05.2023).
3. Богданов А.Н., Максимов А.Г., Саржевский В.О. и др. Особые формы неходжкинских лимфом. Практическая онкология. 2004; 5(3): 216–22.
4. Воинов Н.Е., Улитин А.Ю., Читанава Т.В. и др. Первичные лимфомы центральной нервной системы. Вопросы эпидемиологии и лечения. Клинический пример междисциплинарного подхода в терапии. Трансляционная медицина. 2022; 9(1): 49–59. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-49-59.
5. Губкин А.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Первичные лимфопролиферативные заболевания центральной нервной системы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2008; 1(4): 323–32. Доступен по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11915155> (дата обращения 25.04.2023).
6. Залуцкий И.В., Науменко Л.В., Возмитель М.В. и др. Сложность диагностики злокачественных внутриглазных лимфом или «маскарадный синдром» в диагностике внутриглазных злокачественных лимфом. Новости хирургии. 2011; 19(1): 122–4. Доступен по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17790392> (дата обращения 27.04.2023).
7. Камолова Ф.Ш., Мудунов А.М., Зейналова П.А. и др. Эпидемиологические и клинические особенности лимфопролиферативных заболеваний с поражением органов головы и шеи. Онкогематология. 2021; 16(3): 105–16. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-105-117.
8. Комратова К.А., Абугова Ю.Г., Озеров С.С. и др. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы (клинический случай и обзор литературы). Онкогематология. 2017; 12(1): 10–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16.
9. Миненко С.В., Ларина Ю.В., Птушкин В.В. и др. Лечение лимфом центральной нервной системы — обзор литературы и собственные данные. Онкогематология. 2011; 3: 50–7.
10. Поспелова Т.И., Воропаева Е.Н., Карпова В.С. и др. Поражение центральной нервной системы при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме. Journal of Siberian Medical Sciences. 2022; 6(4): 112–32. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-112-132.
11. Саакян С.В., Амирян А.Г., Андреева Т.А. др. Неходжкинская лимфома (случай сочетанного поражения глаз и орбиты). Вестник офтальмологии. 2015; 131(3): 82–9. Доступен по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24067656> (дата обращения 28.04.2023).
12. Тропинская О.Ф., Серова Н.К., Голанов А.В. и др. Редкий клинический случай витреоретинальной лимфомы. Вестник офтальмологии. 2014; 130(4): 63–7. Доступен по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22296321> (дата обращения 28.04.2023).
13. Тумян Г.С. Вторичное поражение центральной нервной системы при неходжкинских лимфомах. Клиническая

- онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2010; 3(1): 10–3.
14. Ahn Y., Ahn H.J., Yoon D.H. et al. Primary central nervous system lymphoma: a new prognostic model for patients with diffuse large B-cell histology. *Blood Res.* 2017; 52(4): 285–92. DOI: 10.5045/br.2017.52.4.285.
 15. Akkas B.E., Vural G.U. The incidence of secondary central nervous system involvement in patients with non-Hodgkin's lymphoma as detected by 18F-FDG PET/CT. *Nucl. Med. Commun.* 2013; 34(1): 50–6. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32835aaa48.
 16. Baehring J.M., Batchelor T.T. Diagnosis and management of neurolymphomatosis. *J. Cancer* 2012; 18(5): 463–8. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31826c5ad5.
 17. Bai L.Y., Yang M.H., Chiou T.J. et al. Non-Hodgkin lymphoma in elderly patients: experience at Taipei Veterans General Hospital. *Cancer.* 2003; 98(6): 1188–95. DOI: 10.1002/cncr.11609.
 18. Bataille B., Delwail V., Menet E. et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J. Neurosurg.* 2000; 92(2): 261–6. DOI: 10.3171/jns.2000.92.2.0261.
 19. Bekar A., Cordan T., Evrensel T. et al. A case of primary spinal intramedullary lymphoma. *Surg. Neurol.* 2001; 55(5): 261–4. DOI: 10.1016/s0090-3019(01)00405-0.
 20. Beume L.A., Wolf K., Urbach H. et al. Primary intraspinal non-Hodgkin's lymphoma: case report and review of literature. *J. Clin. Neurosci.* 2019; 61: 262–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.11.046.
 21. Bernstein S.H., Unger J.M., Leblanc M. et al. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 — the Southwest Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(1): 114–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.8021.
 22. Bhardwaj P.V., Abraham A., Alluri S. Primary spinal epidural diffuse large B-cell lymphoma: case report and literature review. *Cureus.* 2022; 14(9): e28934. DOI: 10.7759/cureus.28934.
 23. Bobillo S., Khwaja J., Ferreri A.J.M. et al. Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica.* 2023; 108(3): 673–89. DOI: 10.3324/haematol.2022.281457.
 24. Boehme V., Schmitz N., Zeynalova S. et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). *Blood.* 2009; 113(17): 3896–3902. DOI: 10.1182/blood-2008-10-182253.
 25. Bourque P.R., Sampaio M.L., Warman-Chardon J. et al. Neurolymphomatosis of the lumbosacral plexus and its branches: case series and literature review. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 1149. DOI: 10.1186/s12885-019-6365-y.
 26. Bromberg J.E., Doorduijn J.K., Illerhaus G. et al. Central nervous system recurrence of systemic lymphoma in the era of stem cell transplantation — an International primary central nervous system lymphoma study group project. *Haematologica.* 2013; 98(5): 808–13. DOI: 10.3324/haematol.2012.070839.
 27. Bromberg J.E.C., Issa S., Bakunina K. et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(2): 216–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30747-2.
 28. Caimi P.F., Barr P.M., Berger N.A. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Drugs Aging.* 2010; 27(3): 211–38. DOI: 10.2165/11531550-000000000-00000.
 29. Carnevale J., Rubenstein J.L. The Challenge of primary central nervous system lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2016; 30(6): 1293–1316. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.07.013.
 30. Cho H.J., Lee J.B., Hur J.W. et al. A Rare Case of malignant lymphoma occurred at spinal epidural space: a case report. *Korean J. Spine.* 2015; 12(3): 177–80. DOI: 10.14245/kjs.2015.12.3.177.
 31. Choi Y.J., Shin J.A., Kim Y.H. et al. Neurolymphomatosis of brachial plexus in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Case Rep. Oncol. Med.* 2013; 2013: 492329. DOI: 10.1155/2013/492329.
 32. Cingolani A., Gastaldi R., Fassone L. et al. Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(19): 3325–30. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.19.3325.
 33. Davis J.L. Intraocular lymphoma: a clinical perspective. *Eye (Lond).* 2013; 27(2): 153–62. DOI: 10.1038/eye.2012.250.
 34. Du P., Chen H., Shen L. et al. Analysis of key factors associated with response to salvage high-dose methotrexate rechallenge in primary central nervous system lymphoma with first relapse. *Curr. Oncol.* 2022; 29(9): 6642–56. DOI: 10.3390/curroncol29090522.
 35. Eyre T.A., Kirkwood A.A., Wolf J. et al. Stand-alone intrathecal central nervous system (CNS) prophylaxis provide unclear benefit in reducing CNS relapse risk in elderly DLBCL patients treated with R-CHOP and is associated increased infection-related toxicity. *Br. J. Haematol.* 2019; 187(2): 185–94. DOI: 10.1111/bjh.16070.
 36. Fratino L., Bernardi D. European experiences on aggressive non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004; 51(3): 229–40. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2004.04.001.
 37. Gliemroth J., Kehler U., Gaebel C. Neuroradiological findings in primary cerebral lymphomas of non-AIDS patients. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2003; 105(2): 78–86. DOI: 10.1016/s0303-8467(02)00105-1.
 38. Grimm S.A., McCannel C.A., Omuro A.M.P. et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group. Report. *Neurology.* 2008; 71(17): 1355–60. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327672.04729.8c.
 39. Grisariu S., Avni B., Batchelor T.T. et al. Neurolymphomatosis: an international primary CNS

- lymphoma collaborative group report. *Blood*. 2010; 115(24): 5005–11. DOI: 10.1182/blood-2009-12-258210.
40. Grisold W., Grisold A., Marosi C. et al. Neuropathies associated with lymphoma. *Neurooncol. Pract.* 2015; 2(4): 167–78. DOI: 10.1093/nop/npv025.
 41. Grommes C., DeAngelis L.M. Primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(21): 2410–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7602.
 42. Grommes C., Rubenstein J.L., DeAngelis L.M. et al. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neur. Oncol.* 2019; 21(3): 296–305. DOI: 10.1093/neuonc/noy192.
 43. Haydaroglu Sahin H., Mete A., Pehlivan M. Neurolymphomatosis in non-Hodgkin lymphoma with cranial multineuritis: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(15): e0303. DOI: 10.1097/MD.00000000000010303.
 44. Hegde U., Filie A., Little R.F. et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood*. 2005; 105(2): 496–502. DOI: 10.1182/blood-2004-05-1982.
 45. Hill Q.A., Owen R.G. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev.* 2006; 20(6): 319–32. DOI: 10.1016/j.blre.2006.02.001.
 46. Hochberg F.H., Miller D.C. Primary central nervous system lymphoma. *J. Neurosurg.* 1988; 68(6): 835–53. DOI: 10.3171/jns.1988.68.6.0835.
 47. Iwamoto F.M., DeAngelis L.M., Abrey L.E. Primary dural lymphomas: a clinicopathologic study of treatment and outcome in eight patients. *Neurology*. 2006; 66(11): 1763–5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000218284.23872.cb.
 48. Kalogeropoulos D., Vartholomatos G., Mitra A. et al. Primary vitreoretinal lymphoma. *Saudi J. Ophthalmol.* 2019; 33(1): 66–80. DOI: 10.1016/j.sjopt.2018.12.008.
 49. Liu Z., Jiang T., Hou N. et al. Peripheral neurolymphomatosis with tracheal asphyxia: a case report and literature review. *BMC Neurol.* 2015; 15: 149. DOI: 10.1186/s12883-015-0405-2.
 50. Lynch K.M., Katz J.D., Weinberg D.H. et al. Isolated mononeuropathy multiplex—a rare manifestation of intravascular large B-cell lymphoma. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2012; 14(1): 17–20. DOI: 10.1097/CND.0b013e318262ab5c.
 51. Maartense E., Kluin-Nelemans H.C., Noordijk E.M. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. A review with emphasis on elderly patients, geriatric assessment, and future perspectives. *Ann. Hematol.* 2003; 82(11): 661–70. DOI: 10.1007/s00277-003-0722-1.
 52. Miller D.C., Hochberg F.H., Harris N.L. et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958–1989. *Cancer*. 1994; 74(4): 1383–97. DOI: 10.1002/1097-0142(19940815)74:4<1383::aid-cncr2820740432>3.0.co;2-1.
 53. Montesinos-Rongen M., Brunn A., Sanchez-Ruiz M. et al. Impact of a faulty germinal center reaction on the pathogenesis of primary diffuse large B cell lymphoma of the central nervous system. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(24): 6334. DOI: 10.3390/cancers13246334.
 54. Montesinos-Rongen M., Van Roost D., Schaller C. et al. Primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system are targeted by aberrant somatic hypermutation. *Blood*. 2004; 103(5): 1869–75. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1465.
 55. Morrison V.A. Evolution of R-CHOP therapy for older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Review of Anticancer. Therapy*. 2008; 8(10): 1651–8. DOI: 10.1586/14737140.8.10.1651.
 56. Nguyen T.T., Sekiguchi H., Yi E.S. et al. Occult diffuse neoplasm in the lungs: intravascular large B-cell lymphoma. *Am. J. Med.* 2021; 134(7): 926–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.12.028.
 57. Ninan M.J., Morrison V.A. Therapeutic approaches to non-Hodgkin's lymphoma in the elderly patient. *Expert. Rev. Hematol.* 2009; 2(2): 173–82. DOI: 10.1586/ehm.09.7.
 58. Ohno H., Maekawa F., Nakagawa M. et al. Two cases of primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS associated with t(8;14)(q24;q32) or t(3;14)(q27;q32) identified by G-banding and fluorescence in situ hybridization applied to metaphase spreads. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2022; 62(4): 242–8. DOI: 10.3960/jslrt.22019.
 59. Peña C., Russo M., Martinez V. et al. Extranodal lymphomas in the public health system in Chile: analysis of 1251 patients from the National Adult Cancer Program. *Hematol. Oncol.* 2019; 37(1): 47–53. DOI: 10.1002/hon.2547.
 60. Recht L., Mrugala M. Neurologic complications of hematologic neoplasms. *Neurol. Clin.* 2003; 21(1): 87–105. DOI: 10.1016/s0733-8619(02)00030-0.
 61. Schaff L.R., Grommes C. Primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2022; 140(9): 971–9. DOI: 10.1182/blood.2020008377.
 62. Talybov R., Beylerli O., Mochalov V. et al. Multiparametric MR imaging features of primary CNS lymphomas. *Front. Surg.* 2022; 9: 887249. DOI: 10.3389/fsurg.2022.887249.
 63. Taylor J.W., Flanagan E.P., O'Neill B.P. et al. Primary leptomeningeal lymphoma: international primary CNS lymphoma collaborative group report. *Neurology*. 2013; 81(19): 1690–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000435302.02895.f3.
 64. Terret C., Albrand G., Rainfray M. et al. Impact of comorbidities on the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Expert. Rev. Hematol.* 2015; 8(3): 329–41. DOI: 10.1586/17474086.2015.1024650.
 65. Thiel E., Korfel A., Martus P. et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet. Oncol.* 2010; 11(11): 1036–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70229-1.

66. Tomita N., Kodama F., Kanamori H. et al. Secondary central nervous system lymphoma. *Int. J. Hematol.* 2006; 84(2): 128–35. DOI: 10.1532/IJH97.06091.
67. Vangeel L., Bleyen J., De Cocker L. Spinal non-Hodgkin lymphoma mimicking epidural hematoma. *J. Belg. Soc. Radiol.* 2022; 106(1): 132. DOI: 10.5334/jbsr.2928.
68. Wang Y., Cheung D.S., Chan C.C. Case 01-2017 — Primary vitreoretinal lymphoma (PVRL): report of a case and update of literature from 1942 to 2016. *Ann. Eye Sci.* 2017; 2: 32. DOI: 10.21037/aes.2017.06.06.
7. Kamolova F.Sh., Mudunov A.M., Zeinalova P.A. i dr. Epidemiologicheskie i klinicheskie osobennosti limfoproliferativnykh zabolevaniy s porazheniem organov golovy i shei. [Epidemiological and clinical features of lymphoproliferative diseases with lesions of the organs of the head and neck]. *Onkogematologiya.* 2021; 16(3): 105–16. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-105-117. (in Russian).
8. Komratova K.A., Abugova Iu.G., Ozerov S.S. i dr. Pervichnaia diffuznaia V-krupnokletochnaia limfoma tsentral'noi nervnoi sistemy (klinicheskii sluchai i obzor literatury). [Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system (case report and literature review)]. *Onkogematologiya.* 2017; 12(1): 10–6. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16. (in Russian).
9. Minenko S.V., Larina Iu.V., Ptushkin V.V. i dr. Lechenie limfom tsentral'noi nervnoi sistemy — obzor literatury i sobstvennye dannye. [Treatment of lymphomas of the central nervous system — a review of the literature and own data]. *Onkogematologiya.* 2011; (3): 50–7. (in Russian).
10. Pospelova T.I., Voropaeva E.N., Karpova V.S. i dr. Porazhenie tsentral'noi nervnoi sistemy pri diffuznoi V-kletochnoi krupnokletochnoi limfome. [Lesions of the central nervous system in diffuse B-cell large cell lymphoma]. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2022; 6(4): 112–32. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-112-132. (in Russian).
11. Saakian S.V., Amirian A.G., Andreeva T.A. dr. Nekhodzhkinskaia limfoma (sluchai sochetannogo porazheniia glaz i orbity). [Non-Hodgkin's lymphoma (a case of concomitant lesions of the eyes and orbit)]. *Vestnik oftal'mologii.* 2015; 131(3): 82–9. Dostupen po: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24067656> (data obrashcheniia 28.04.2023). (in Russian).
12. Tropinskaia O.F., Serova N.K., Golanov A.V. i dr. Redkii klinicheskii sluchai vitreoretinal'noi limfomy. [Rare clinical case of vitreoretinal lymphoma]. *Vestnik oftal'mologii.* 2014; 130(4): 63–7. Dostupen po: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22296321> (data obrashcheniia 28.04.2023). (in Russian).
13. Tumian G.S. Vtorichnoe porazhenie tsentral'noi nervnoi sistemy pri nekhodzhkinskikh limfomakh. [Secondary lesion of the central nervous system in non-Hodgkin's lymphomas]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniia i klinicheskaya praktika.* 2010; 3(1): 10–3. (in Russian).
14. Ahn Y., Ahn H.J., Yoon D.H. et al. Primary central nervous system lymphoma: a new prognostic model for patients with diffuse large B-cell histology. *Blood Res.* 2017; 52(4): 285–92. DOI: 10.5045/br.2017.52.4.285.
15. Akkas B.E., Vural G.U. The incidence of secondary central nervous system involvement in patients with non-Hodgkin's lymphoma as detected by 18F-FDG PET/CT. *Nucl. Med. Commun.* 2013; 34(1): 50–6. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32835aaa48.
1. Babicheva L.G., Baikov V.V., Leenman E.E. i dr. Nekhodzhkinskie limfomy tverdoi mozgovo obolochki. [Non-Hodgkin's lymphomas of the dura mater]. *Sovremennaya Onkologiya.* 2016; 18(2). Dostupen po: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27720998> (data obrashcheniia 04.05.2023). (in Russian).
2. Babicheva L.G. Ekstranodal'nye nekhodzhkinskie limfomy tsentral'noi nervnoi sistemy, iaichka i podzheludochnoi zhelezy. [Extranodal non-Hodgkin's lymphomas of the central nervous system, testis and pancreas]. *Sovremennaya Onkologiya.* 2015; 17(5). Dostupen po: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26099039> (data obrashcheniia 04.05.2023). (in Russian).
3. Bogdanov A.N., Maksimov A.G., Sarzhevskii V.O. i dr. Osobyie formy nekhodzhkinskikh limfom. [Special forms of non-Hodgkin's lymphomas]. *Prakticheskaya onkologiya.* 2004; 5(3): 216–22. (in Russian).
4. Voinov N.E., Ulitin A.Iu., Chitanava T.V. i dr. Pervichnye limfomy tsentral'noi nervnoi sistemy. Voprosy epidemiologii i lecheniia. Klinicheskii primer mezhdistsiplinarnogo podkhoda v terapii. [Primary lymphomas of the central nervous system. Issues of epidemiology and treatment. Clinical example of an interdisciplinary approach in therapy]. *Translatsionnaya meditsina.* 2022; 9(1): 49–59. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-49-59. (in Russian).
5. Gubkin A.V., Zvonkov E.E., Kremenetskaia A.M. i dr. Pervichnye limfoproliferativnye zabolevaniia tsentral'noi nervnoi sistemy. [Primary lymphoproliferative diseases of the central nervous system]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniia i klinicheskaya praktika.* 2008; 1(4): 323–32. Dostupen po: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11915155> (data obrashcheniia 25.04.2023). (in Russian).
6. Zalutskii I.V., Naumenko L.V., Vozmitel' M.V. i dr. Slozhnost' diagnostiki zlokachestvennykh vnutriglaznykh limfom ili "maskaradnyi sindrom" v diagnostike vnutriglaznykh zlokachestvennykh limfom. [Difficulty in diagnosing malignant intraocular lymphomas or "masquerade syndrome" in the diagnosis of intraocular malignant lymphomas]. *Novosti khirurgii.* 2011; 19(1): 122–4. Dostupen po: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17790392> (data obrashcheniia 27.04.2023). (in Russian).

16. Baehring J.M., Batchelor T.T. Diagnosis and management of neurolymphomatosis. *J. Cancer* 2012; 18(5): 463–8. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31826c5ad5.
17. Bai L.Y., Yang M.H., Chiou T.J. et al. Non-Hodgkin lymphoma in elderly patients: experience at Taipei Veterans General Hospital. *Cancer*. 2003; 98(6): 1188–95. DOI: 10.1002/cncr.11609.
18. Bataille B., Delwail V., Menet E. et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J. Neurosurg.* 2000; 92(2): 261–6. DOI: 10.3171/jns.2000.92.2.0261.
19. Bekar A., Cordan T., Evrensel T. et al. A case of primary spinal intramedullary lymphoma. *Surg. Neurol.* 2001; 55(5): 261–4. DOI: 10.1016/s0090-3019(01)00405-0.
20. Beume L.A., Wolf K., Urbach H. et al. Primary intraspinal non-Hodgkin's lymphoma: case report and review of literature. *J. Clin. Neurosci.* 2019; 61: 262–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.11.046.
21. Bernstein S.H., Unger J.M., Leblanc M. et al. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 — the Southwest Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(1): 114–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.8021.
22. Bhardwaj P.V., Abraham A., Alluri S. Primary spinal epidural diffuse large B-cell lymphoma: case report and literature review. *Cureus*. 2022; 14(9): e28934. DOI: 10.7759/cureus.28934.
23. Bobillo S., Khwaja J., Ferreri A.J.M. et al. Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica*. 2023; 108(3): 673–89. DOI: 10.3324/haematol.2022.281457.
24. Boehme V., Schmitz N., Zeynalova S. et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). *Blood*. 2009; 113(17): 3896–3902. DOI: 10.1182/blood-2008-10-182253.
25. Bourque P.R., Sampaio M.L., Warman-Chardon J. et al. Neurolymphomatosis of the lumbosacral plexus and its branches: case series and literature review. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 1149. DOI: 10.1186/s12885-019-6365-y.
26. Bromberg J.E., Doorduijn J.K., Illerhaus G. et al. Central nervous system recurrence of systemic lymphoma in the era of stem cell transplantation—an International primary central nervous system lymphoma study group project. *Haematologica*. 2013; 98(5): 808–13. DOI: 10.3324/haematol.2012.070839.
27. Bromberg J.E.C., Issa S., Bakunina K. et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(2): 216–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30747-2.
28. Caimi P.F., Barr P.M., Berger N.A. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Drugs Aging*. 2010; 27(3): 211–38. DOI: 10.2165/11531550-000000000-00000.
29. Carnevale J., Rubenstein J.L. The Challenge of primary central nervous system lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2016; 30(6): 1293–1316. DOI: 10.1016/j.hoc.2016.07.013.
30. Cho H.J., Lee J.B., Hur J.W. et al. A Rare Case of malignant lymphoma occurred at spinal epidural space: a case report. *Korean J. Spine*. 2015; 12(3): 177–80. DOI: 10.14245/kjs.2015.12.3.177.
31. Choi Y.J., Shin J.A., Kim Y.H. et al. Neurolymphomatosis of brachial plexus in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Case Rep. Oncol. Med.* 2013; 2013: 492329. DOI: 10.1155/2013/492329.
32. Cingolani A., Gastaldi R., Fassone L. et al. Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(19): 3325–30. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.19.3325.
33. Davis J.L. Intraocular lymphoma: a clinical perspective. *Eye (Lond)*. 2013; 27(2): 153–62. DOI: 10.1038/eye.2012.250.
34. Du P., Chen H., Shen L. et al. Analysis of key factors associated with response to salvage high-dose methotrexate rechallenge in primary central nervous system lymphoma with first relapse. *Curr. Oncol.* 2022; 29(9): 6642–56. DOI: 10.3390/curroncol29090522.
35. Eyre T.A., Kirkwood A.A., Wolf J. et al. Stand-alone intrathecal central nervous system (CNS) prophylaxis provide unclear benefit in reducing CNS relapse risk in elderly DLBCL patients treated with R-CHOP and is associated increased infection-related toxicity. *Br. J. Haematol.* 2019; 187(2): 185–94. DOI: 10.1111/bjh.16070.
36. Fratinio L., Bernardi D. European experiences on aggressive non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004; 51(3): 229–40. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2004.04.001.
37. Gliemroth J., Kehler U., Gaebel C. Neuroradiological findings in primary cerebral lymphomas of non-AIDS patients. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2003; 105(2): 78–86. DOI: 10.1016/s0303-8467(02)00105-1.
38. Grimm S.A., McCannel C.A., Omuro A.M.P. et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group. Report. *Neurology*. 2008; 71(17): 1355–60. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327672.04729.8c.
39. Grisariu S., Avni B., Batchelor T.T. et al. Neurolymphomatosis: an international primary CNS lymphoma collaborative group report. *Blood*. 2010; 115(24): 5005–11. DOI: 10.1182/blood-2009-12-258210.
40. Grisold W., Grisold A., Marosi C. et al. Neuropathies associated with lymphoma. *Neurooncol. Pract.* 2015; 2(4): 167–78. DOI: 10.1093/nop/npv025.
41. Grommes C., DeAngelis L.M. Primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(21): 2410–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7602.
42. Grommes C., Rubenstein J.L., DeAngelis L.M. et al. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of

- newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neur. Oncol.* 2019; 21(3): 296–305. DOI: 10.1093/neuonc/noy192.
43. Haydaroglu Sahin H., Mete A., Pehlivan M. Neurolymphomatosis in non-Hodgkin lymphoma with cranial multineuritis: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(15): e0303. DOI: 10.1097/MD.00000000000010303.
 44. Hegde U., Filie A., Little R.F. et al. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood*. 2005; 105(2): 496–502. DOI: 10.1182/blood-2004-05-1982.
 45. Hill Q.A., Owen R.G. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev.* 2006; 20(6): 319–32. DOI: 10.1016/j.blre.2006.02.001.
 46. Hochberg F.H., Miller D.C. Primary central nervous system lymphoma. *J. Neurosurg.* 1988; 68(6): 835–53. DOI: 10.3171/jns.1988.68.6.0835.
 47. Iwamoto F.M., DeAngelis L.M., Abrey L.E. Primary dural lymphomas: a clinicopathologic study of treatment and outcome in eight patients. *Neurology*. 2006; 66(11): 1763–5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000218284.23872.eb.
 48. Kalogeropoulos D., Vartholomatos G., Mitra A. et al. Primary vitreoretinal lymphoma. *Saudi J. Ophthalmol.* 2019; 33(1): 66–80. DOI: 10.1016/j.sjopt.2018.12.008.
 49. Liu Z., Jiang T., Hou N. et al. Peripheral neurolymphomatosis with tracheal asphyxia: a case report and literature review. *BMC Neurol.* 2015; 15: 149. DOI: 10.1186/s12883-015-0405-2.
 50. Lynch K.M., Katz J.D., Weinberg D.H. et al. Isolated mononeuropathy multiplex — a rare manifestation of intravascular large B-cell lymphoma. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2012; 14(1): 17–20. DOI: 10.1097/CND.0b013e318262ab5c.
 51. Maartense E., Kluin-Nelemans H.C., Noordijk E.M. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. A review with emphasis on elderly patients, geriatric assessment, and future perspectives. *Ann. Hematol.* 2003; 82(11): 661–70. DOI: 10.1007/s00277-003-0722-1.
 52. Miller D.C., Hochberg F.H., Harris N.L. et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer*. 1994; 74(4): 1383–97. DOI: 10.1002/1097-0142(19940815)74:4<1383::aid-cncr2820740432>3.0.co;2-1.
 53. Montesinos-Rongen M., Brunn A., Sanchez-Ruiz M. et al. Impact of a faulty germinal center reaction on the pathogenesis of primary diffuse large B cell lymphoma of the central nervous system. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(24): 6334. DOI: 10.3390/cancers13246334.
 54. Montesinos-Rongen M., Van Roost D., Schaller C. et al. Primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system are targeted by aberrant somatic hypermutation. *Blood*. 2004; 103(5): 1869–75. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1465.
 55. Morrison V.A. Evolution of R-CHOP therapy for older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2008; 8(10): 1651–8. DOI: 10.1586/14737140.8.10.1651.
 56. Nguyen T.T., Sekiguchi H., Yi E.S. et al. Occult diffuse neoplasm in the lungs: intravascular large B-cell lymphoma. *Am. J. Med.* 2021; 134(7): 926–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.12.028.
 57. Ninan M.J., Morrison V.A. Therapeutic approaches to non-Hodgkin's lymphoma in the elderly patient. *Expert. Rev. Hematol.* 2009; 2(2): 173–82. DOI: 10.1586/ehm.09.7.
 58. Ohno H., Maekawa F., Nakagawa M. et al. Two cases of primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS associated with t(8;14)(q24;q32) or t(3;14)(q27;q32) identified by G-banding and fluorescence in situ hybridization applied to metaphase spreads. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2022; 62(4): 242–8. DOI: 10.3960/jslrt.22019.
 59. Peña C., Russo M., Martinez V. et al. Extranodal lymphomas in the public health system in Chile: analysis of 1251 patients from the National Adult Cancer Program. *Hematol. Oncol.* 2019; 37(1): 47–53. DOI: 10.1002/hon.2547.
 60. Recht L., Mrugala M. Neurologic complications of hematologic neoplasms. *Neurol. Clin.* 2003; 21(1): 87–105. DOI: 10.1016/s0733-8619(02)00030-0.
 61. Schaff L.R., Grommes C. Primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2022; 140(9): 971–9. DOI: 10.1182/blood.2020008377.
 62. Talybov R., Beylerli O., Mochalov V. et al. Multiparametric MR imaging features of primary CNS lymphomas. *Front. Surg.* 2022; 9: 887249. DOI: 10.3389/fsurg.2022.887249.
 63. Taylor J.W., Flanagan E.P., O'Neill B.P. et al. Primary leptomeningeal lymphoma: international primary CNS lymphoma collaborative group report. *Neurology*. 2013; 81(19): 1690–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000435302.02895.f3.
 64. Terret C., Albrand G., Rainfray M. et al. Impact of comorbidities on the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Expert. Rev. Hematol.* 2015; 8(3): 329–41. DOI: 10.1586/17474086.2015.1024650.
 65. Thiel E., Korfel A., Martus P. et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet. Oncol.* 2010; 11(11): 1036–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70229-1.
 66. Tomita N., Kodama F., Kanamori H. et al. Secondary central nervous system lymphoma. *Int. J. Hematol.* 2006; 84(2): 128–35. DOI: 10.1532/IJH97.06091.
 67. Vangeel L., Bleyen J., De Cocker L. Spinal non-Hodgkin lymphoma mimicking epidural hematoma. *J. Belg. Soc. Radiol.* 2022; 106(1): 132. DOI: 10.5334/jbsr.2928.
 68. Wang Y., Cheung D.S., Chan C.C. Case 01-2017 — Primary vitreoretinal lymphoma (PVRL): report of a case and update of literature from 1942 to 2016. *Ann. Eye Sci.* 2017; 2: 32. DOI: 10.21037/aes.2017.06.06.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.63.23.004

УДК [616.233+616.24]-053.32-007.17-036.1-084-07+616.24-008.444

ОСОБЕННОСТИ ЭПИЗODOV АПНОЭ И ПЕРИОДИЧЕСКОГО ДЫХАНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИЕЙ

© Анна Юрьевна Трапезникова, Дмитрий Олегович Иванов

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

Контактная информация: Анна Юрьевна Трапезникова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID ID: 0000-0003-4461-4322 eLIBRARY ID: 53869562 SPIN: 5409-3164

Для цитирования: Трапезникова А.Ю., Иванов Д.О. Особенности эпизодов апноэ и периодического дыхания у недоношенных детей, страдающих бронхолегочной дисплазией // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 54–62. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.63.23.004>

Поступила: 30.03.2023

Одобрена: 01.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. В настоящее время преждевременное рождение является одной из серьезных проблем перинатологии, акушерства и педиатрии в связи с возникновением серьезных осложнений как для плода, так и для матери. Одной из наиболее часто встречающихся патологий респираторного тракта у детей, родившихся недоношенными, является бронхолегочная дисплазия (БЛД). Примерно у 25% детей с диагностированной среднетяжелой или тяжелой степенью БЛД развивается легочная гипертензия (ЛГ), что заметно влияет на клинические исходы. Большинство детей с очень низкой массой тела при рождении (< 1500 граммов) подвержены возникновению эпизодов апноэ вследствие незрелости структур ствола мозга и периферических хеморецепторов. Проблема нарушений дыхания во сне у детей, родившихся раньше срока, давно привлекает внимание зарубежных исследователей, однако накоплено недостаточно данных об особенностях нарушений дыхания во сне у недоношенных детей, страдающих бронхолегочной дисплазией, осложненной легочной гипертензией. Для недоношенных детей характерны узкий просвет дыхательных путей, развитие мышечной гипотонии, которая в последующем способствует возникновению обструкции верхних дыхательных путей (ВДП), использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение длительного временного интервала, приводящее к развитию воспаления и вследствие этого сужению ВДП, незрелый контроль дыхания. Эти факторы способствуют появлению интермиттирующих (периодических) гипоксемических эпизодов, проявляющихся во время событий апноэ и периодического дыхания (ПД), и, как следствие, частых изменений сатурации кислорода. С целью выявления эпизодов апноэ и периодического дыхания используют полисомнографические методы, которые позволяют провести комплексную диагностику нарушений дыхания во сне и дифференцировать вид эпизодов апноэ и которые необходимы для индивидуального подхода к терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недоношенные дети; бронхолегочная дисплазия; апноэ.

PECULIARITIES OF APNEA AND PERIODIC RESPIRATORY EPISODES IN PREMATURE CHILDREN SUFFERING BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

© Anna Yu. Trapeznikova, Dmitry O. Ivanov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Anna Yu. Trapeznikova — Candidate of Medical Sciences, Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare. E-mail: anka.solomaha@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4461-4322 eLIBRARY ID: 53869562 SPIN: 5409-3164

For citation: Trapeznikova AYu, Ivanov DO. Peculiarities of apnea and periodic respiratory episodes in premature children suffering bronchopulmonary dysplasia. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):54-62. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.63.23.004>

Received: 30.03.2023

Revised: 01.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. At present, premature birth is one of the serious problems of perinatology, obstetrics and pediatrics in connection with the occurrence of serious complications for both the fetus and the mother. One of the most common respiratory pathologies in infants born prematurely is bronchopulmonary dysplasia (BPD). Approximately 25% of infants diagnosed with moderate to severe BPD develop pulmonary hypertension (PH), which significantly affects clinical outcomes. Most infants with very low birth weight (<1500 grams) are susceptible to apnea episodes due to immaturity of brain stem structures and peripheral chemoreceptors. The problem of respiratory disorders in sleep in premature infants has long attracted the attention of foreign researchers, but insufficient data have been accumulated on the features of respiratory disorders in sleep in premature infants suffering from bronchopulmonary dysplasia complicated by pulmonary hypertension. Narrow airway lumen due to its small diameter, development of muscular hypotension, which subsequently contributes to the occurrence of upper airway obstruction, the use of artificial ventilation for a long time interval, leading to the development of inflammation and, as a result, narrowing upper airway, immature respiratory control characteristic of premature infants, contribute to the appearance of intermittent (periodic) hypoxemic episodes manifested during apnea and periodic respiration events and, as a consequence, frequent changes in oxygen saturation. In order to diagnose episodes of apnea and periodic breathing, polysomnographic methods are used that make it possible to carry out a comprehensive diagnosis of respiratory disorders in sleep, to differentiate the type of apnea episodes necessary for an individual approach to therapy.

KEY WORDS: premature infants; bronchopulmonary dysplasia; apnea.

Сон является важнейшей физиологической потребностью человека и играет важную роль в развитии центральной нервной системы (синаптической пластичности головного мозга), консолидации памяти, секреции гормонов роста и аккумуляции энергии. Тщательная оценка состояний сна и бодрствования — необходимый элемент ухода за недоношенным ребенком, который способствует оптимизации процесса развития нервной системы [1].

Процессы, контролирующие сон и дыхание, активны уже на ранних сроках внутриутробного развития плода и достигают своего пика после его рождения. Первые недели и месяцы жизни ребенка характеризуются быстрыми изменениями. Изучение сна и дыхания в период новорожденности и грудного возраста дает возможность лучше понять механизмы, контролирующие оба процесса. В настоящее время отсутствуют данные о физиологических изменениях дыхания и дыхательного контроля во время сна, начиная с детского периода, что не позволяет ответить на вопросы влияния данных процессов на развитие ребенка и в дальнейшем взрослого. Известно, что физиологические параметры, такие как активность коры полушарий головного мозга, мышечный тонус и кардиореспи-

раторный контроль, различны во время сна и бодрствования.

Важную роль в регуляции дыхания выполняют расположенные в области бифуркации сонных артерий хеморецепторы каротидного синуса, гипоксия способствует учащению и увеличению регулярности импульсов, посылаемых ими. Данные рецепторы ответственны за начальную (быструю) фазу вентиляторной реакции на гиперкапнию, что играет важную роль в ответной реакции организма на увеличение концентрации углекислого газа во вдыхаемой смеси. Ранее Н. Rigatto и соавт. в исследовании показали, что тонизирующая активность каротидного синуса обеспечивает до 40% регуляции дыхания у недоношенных детей и лишь 14% — у доношенных младенцев [2]. Значение высокого тонизирующего влияния на регуляцию дыхания до конца неясно. Предполагается, что оно способствует повышенному риску возникновения периодического дыхания и коротких эпизодов апноэ у недоношенных детей [3]. Кроме того, во время событий апноэ хеморецепторы каротидного синуса играют жизненно важную роль в инициации защитной реакции в ответ на гипоксемию. Начальная фаза реакции заключается в увеличении частоты дыхания, что должно

способствовать завершению апноэ. Однако вследствие повышенной чувствительности периферических хеморецепторов недоношенных детей это приводит к развитию прерывистой гипоксии и респираторной нестабильности [4–6].

Хотя наше понимание рефлекторной реакции на гипоксию изменилось за последние годы, проводимые исследования показали, что эпизоды гипоксии вносят существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, артериальную гипертензию и сердечную недостаточность [7, 8]. В исследованиях на животных показано, что большую роль в этом играют хеморецепторы каротидного синуса [9]. Ранее опубликованный метаанализ показал, что у детей и подростков, рожденных недоношенными, системное артериальное давление было выше, чем у детей, родившихся в срок [10].

Незрелость контроля дыхания, проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с применением эндотрахеальной трубки, приводящее к развитию воспаления и, как следствие, сужению верхних дыхательных путей, предрасположенность к обструкции и малый диаметр просвета дыхательных путей, характерные для недоношенных детей, а также снижение легочного объема и гиповентиляция способны привести к низкой вентиляционно-перфузионной и внутрилегочной приспособляемости, вызывающей быстрое снижение сатурации кислорода, и способствуют возникновению эпизодов интермиттирующей гипоксемии и частым колебаниям оксигенации [11–13]. Большинство из них устраняются путем увеличения фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2), что приводит к некоторой степени гипероксемии. Это затрудняет поддержание сатурации кислорода (SpO_2) в пределах целевого диапазона ($\geq 92\%$ для недоношенных детей, страдающих БЛД, $94\text{--}95\%$ и более для недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией [14]), и младенцы могут проводить значительные промежутки времени с SpO_2 ниже или выше целевых значений [15–18], что требует постоянного мониторингирования с целью своевременной коррекции [19]. С целью улучшения роста, снижения выраженности симптомов легочной гипертензии и риска внезапной смерти, связанной с гипоксемией, требуется постоянное поддержание должного уровня сатурации кислорода у недоношенных детей с БЛД и БЛД-ассоциированной легочной ги-

пертензией [11]. Показано, что длительная интермиттирующая гипоксемия, начинающаяся в первую неделю после рождения, связана с повышенным риском развития тяжелой бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей [20, 21].

В клинической практике коррекция значений FiO_2 является наиболее распространенной стратегией при снижении уровня сатурации кислорода с целью поддержания его в заданном диапазоне. Тем не менее исследования показали, что недоношенные дети, получающие дополнительный кислород, проводят менее 50% времени в пределах целевого диапазона [22]. Во многом это связано с частыми изменениями SpO_2 , наблюдаемыми у этих детей, которые требуют постоянного внимания и титрования FiO_2 . Увеличение фракции вдыхаемого кислорода в ответ на появление интермиттирующих гипоксемических эпизодов является рутинной практикой при ведении данной категории пациентов. Однако часто FiO_2 не возвращается к исходному уровню после разрешения эпизода, и младенцы подвергаются периодам гипероксемии [23]. Использование более высоких базальных уровней SpO_2 может ослабить частоту или тяжесть интермиттирующих гипоксемических эпизодов, но это может увеличить негативное воздействие кислорода и повысить риск возникновения гипероксемии [24].

Ранее проведенные исследования на грызунах показали отрицательное воздействие на когнитивную функцию интермиттирующей гипоксии из-за повышенного окислительного стресса и развития воспаления [25]. Наблюдения за недоношенными детьми в условиях реанимации показывают отрицательное воздействие гипоксемических событий на клинические исходы [26]. Гипоксемия может вызывать или усугубить эпизоды периодического дыхания [27], а дополнительная кислородотерапия способствует минимизации рисков возникновения данных паттернов [28].

В исследованиях на животных было показано, что интермиттирующая гипоксемия приводит к увеличению концентрации внеклеточного супероксида [29], стимулирует экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией (HIF) 1α [30], ухудшает экспрессию HIF- 2α и подавляет супероксиддисмутазу, что приводит к общей проокислительной передаче сигналов. Кроме того, воздействие интермиттирующей гипоксемии в раннем послеродовом периоде нарушает паттерны экспрессии белков, участвующих в дофаминовом сигнале

[31], и вызывает провоспалительный ответ, включая повышение уровней фактора некроза опухоли α и интерлейкин-1b [30]. Таким образом, у детей эпизоды интермиттирующей гипоксемии могут вызывать каскад патологических реакций, запуская прооксидантный, провоспалительный или нейромедиаторный пути дисбаланса.

Интермиттирующие гипоксемические эпизоды, сохраняющиеся в течение длительных периодов, могут оказывать влияние на развитие легких. Исследования, проведенные на животных, показали, что данные эпизоды могут способствовать аномальному развитию альвеол и сосудистой сети легких [32, 33]. Гипоксемия также может увеличивать легочное сосудистое сопротивление, что приводит к появлению шунтирования справа налево через внелегочные каналы [34]. Это может объяснить увеличение частоты интермиттирующих гипоксемических эпизодов у детей с развивающейся бронхолегочной дисплазией и повышенной реактивностью легочных сосудов.

В настоящее время последствия интермиттирующих гипоксемических эпизодов у недоношенных детей, особенно происходящие на фоне хронических бронхолегочных заболеваний, являются предметом спора разных групп исследователей. Частые и длительные эпизоды интермиттирующей гипоксемии в раннем постнатальном периоде оказывают негативное влияние на развитие структур, осуществляющих контроль за работой дыхательной системы, приводя к ослаблению чувствительности периферических хеморецепторов [35]. Данные эпизоды чаще встречаются у недоношенных детей с поражением бронхолегочной и центральной нервной систем, поэтому трудно определить причинно-следственную связь между интермиттирующими гипоксемическими эпизодами и повреждением головного мозга. Однако канадскими исследователями была доказана связь между длительными эпизодами гипоксемии и нарушением развития нервной системы у детей в 18 месяцев скорректированного возраста [36]. Младенцы с тяжелой ретинопатией недоношенных имеют больше интермиттирующих гипоксемических эпизодов, особенно длительных, превышающих 60 секунд [37].

Считается, что апноэ недоношенных и эпизоды периодического дыхания являются физиологическими состояниями в первые 28 дней жизни ребенка. Однако американскими учеными было продемонстрировано снижение оксигенации головного мозга у неболь-

шого числа недоношенных новорожденных во время кратковременных эпизодов периодического дыхания [38, 39]. Был также описан случай смерти ребенка от SIDS (sudden infant death syndrome, синдром внезапной детской смерти), у которого были зафиксированы длительные эпизоды периодического дыхания [40], что послужило причиной более детального изучения данного феномена зарубежными и отечественными учеными [41, 42]. Эпизоды апноэ, во время которых развивается брадикардия, приводят к снижению мозгового кровотока. Сохранение их в течение длительного времени сопровождается выраженной гипоксией, что отрицательно влияет на неврологический исход [43].

Для детей, родившихся недоношенными, характерно выявление эпизодов обструктивного апноэ (ОА), которые, как правило, диагностируются через день или два после рождения недоношенного ребенка. В дальнейшем их частота снижается, и к 36–40 неделям ПМВ эти эпизоды не регистрируются [44]. Однако опубликованы данные о длительном сохранении таких эпизодов у детей, страдающих БЛД [45]. В настоящее время в связи с трудностью диагностики событий апноэ в указанной возрастной группе имеется ограниченное количество информации об этих эпизодах.

Обструктивное апноэ во сне у детей, родившихся недоношенными, отличается патофизиологическими особенностями, клинической картиной и выбором терапии от такового у детей старше одного года и взрослых [8]. Особенность структуры верхних дыхательных путей [46], нарушение вентиляционного контроля, низкий порог возбуждения [47], высокая чувствительность хеморецепторов гортани [48] и преобладание REM-фазы сна [49] способствуют более частому появлению эпизодов обструктивного апноэ у недоношенных детей. Проведенное исследование по изучению детского сна и здоровья (The Clevel and Children's Sleep and Health Study — CCSHS, 2003) показало, что у детей, рожденных преждевременно, увеличивается вероятность нарушений дыхания во время сна в три раза по сравнению с доношенными детьми [50]. Популяционное когортное исследование, проведенное в Израиле, показало ассоциацию частоты развития синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и преждевременных родов. Данная связь постепенно уменьшилась по мере увеличения гестационного возраста ребенка при рождении. Обструктивное апноэ во сне у детей способствует задержке

роста и развития, когнитивным нарушениям и может привести к внезапной младенческой смерти. Это подчеркивает необходимость динамического наблюдения за недоношенными детьми после выписки из стационара.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bennet L., Walker D.W., Horne R.S.C. Waking up too early — the consequences of preterm birth on sleep development. *Journal of Physiology*. 2018; 596(23): 5687–5708. DOI: 10.1113/JP274950.
2. Rigatto H., Brady J.P., R. de la Torre Verduzco. Chemoreceptor reflexes in preterm infants: I. The effect of gestational and postnatal age on the ventilatory response to inhalation of 100% and 15% oxygen. *Pediatrics*. 1975; 55(5): 604–13.
3. MacFarlane P.M., Ribeiro A.P., Martin R.J. Carotid chemoreceptor development and neonatal apnea. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2013; 185(1): 170–6. DOI: 10.1016/j.resp.2012.07.017.
4. Nock M.L., Difiore J.M., Arko M.K. et al. Relationship of the ventilatory response to hypoxia with neonatal apnea in preterm infants. *J. Pediatr*. 2004; 144(3): 291–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.11.035.
5. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А. и др. Руководство по перинатологии. СПб.: Информ-Навигатор; 2015.
6. Шабалов Н.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. и др. Основы перинатологии. М.: МЕДпресс-информ; 2002.
7. Schultz H.D., Marcus N.J., Del Rio R. Role of the carotid body in the pathophysiology of heart failure. *Curr. Hypertens. Rep*. 2013; 15(4): 356–62.
8. Соломаха А.Ю., Лисовская Н.А., Бочкарев М.В. и др. Нарушения дыхания во сне у людей разных возрастных групп. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020; 106(1): 31–43.
9. Del Rio, Andrade D.C., Marcus N.J. et al. Selective carotid body ablation in experimental heart failure: a new therapeutic tool to improve cardiorespiratory control. *Exp. Physiol*. 2015; 100(2): 136–42. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079566.
10. De Jong F., Monuteaux M.C., Van Elburg R.M. et al. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012; 59(2): 226–34. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.111.181784.
11. Chandrasekharana P., Lakshminrusimha S. Oxygen therapy in preterm infants with pulmonary hypertension. *Semin. Fetal Neonatal Med*. 2020; 25(2): 1–7. DOI: 10.1016/j.siny.2019.101070.
12. Новикова В.П., Бойцова Е.В., Нестеренко З.В. и др. Избранные вопросы детской пульмонологии. Учебно-методическое пособие для студентов 4 курса лечебного факультета, специальности «лечебное дело» и «медико-профилактическое дело. СПб.; 2022.
13. Миночкин П.И., Ткаченко А.С., Боронина И.В., Кулев М.А. Эффективность и безопасность объемно-целевой вентиляции легких у детей с бронхолегочной дисплазией. *Russian Biomedical Research*. 2022; 7(4): 114–20.
14. Cummings J.J., Polin R.A. Committee on Fetus and Newborn. Oxygen Targeting in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2016; 138(2): e20161576.
15. Bancalari E., Claure N. Respiratory instability and hypoxemia episodes in preterm infants. *Am. J. Perinatol*. 2018; 35: 534–6. DOI: 10.1055/s-0038-1637760.
16. Трапезникова А.Ю., Петрова Н.А., Образцова Г.И. и др. Нарушения дыхания во сне и БЛД-ассоциированная легочная гипертензия у недоношенных детей. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021; 20(6): 135–42.
17. Соломаха А.Ю., Петрова Н.А., Иванов Д.О., Свиричев Ю.В. Нарушения дыхания во сне у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией и легочной гипертензией. *Педиатр*. 2017; 8(6): 5–10.
18. Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Вороненко И.И. Факторы риска, предикторы и современная диагностика бронхолегочной дисплазии. *Педиатр*. 2017; 8(3): 142–50. DOI: 10.17816/PED83142-150.
19. Трапезникова А.Ю., Петрова Н.А., Образцова Г.И. и др. Эпизоды апноэ и периодического дыхания у недоношенных детей с БЛД-ассоциированной ле-

- гочной гипертензией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67(2): 94–9.
20. Jensen E.A., Whyte R.K., Schmidt B. et al. Association between intermittent hypoxemia and severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204(10): 1192–9. DOI: 10.1164/rccm.202105-1150OC.
 21. Соломаха А.Ю., Иванов Д.О. Особенности этиологии и диагностики БЛД-ассоциированной легочной гипертензии у недоношенных детей. *Children's Medicine of the North-West.* 2021; 9(2): 22–7.
 22. Hagadorn J.I., Furey A.M., Nghiem T.H. et al. AVIOx Study Group. Achieved versus intended pulse oximeter saturation in infants born less than 28 weeks' gestation: the AVIOx study. *Pediatrics.* 2006; 118(4): 1574–82. DOI: 10.1542/peds.2005-0413.
 23. Van Zanten H.A., Tan R.N., Thio M. et al. The risk for hyperoxaemia after apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 2014; 99(4): 269–73. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305745.
 24. Di Fiore J.M., Martin R.J., Raffay T.M. et al. Intermittent hypoxemia and bronchopulmonary dysplasia: manifestations of immature respiratory control and the preterm lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204(10): 1126–7. DOI: 10.1164/rccm.202109-2077ED.
 25. McCoy J.G., McKenna J.T., Connolly N.P. et al. One week of exposure to intermittent hypoxia impairs attentional set-shifting in rats. *Behav. Brain Res.* 2010; 210: 123–6. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.01.043.
 26. Stenson B., Brocklehurst P., Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1680–2. DOI: 10.1056/NEJMc1101319.
 27. Al-Matary A., Kutbi I., Qurashi M. et al. Increased peripheral chemoreceptor activity may be critical in destabilizing breathing in neonates. *Semin Perinatol.* 2004; 28(4): 264–72. DOI: 10.1053/j.semperi.2004.08.003.
 28. Simakajornboon N., Beckerman R.C., Mack C. et al. Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants. *Pediatrics.* 2002; 110(5): 884–8. DOI: 10.1542/peds.110.5.884.
 29. Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г., Павлова Е.С. и др. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99(1): 175–85.
 30. Galiè N., Hooper M.M., Humbert M. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal.* 2009; 30(20): 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
 31. Baker C.D., Abman S.H., Mourani P.M. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2014; 27(1): 8–16. DOI: 10.1089/ped.2013.0323.
 32. Elberson V.D., Nielsen L.C., Wang H. et al. Effects of intermittent hypoxia and hyperoxia on angiogenesis and lung development in newborn mice. *J. Neonatal Perinat. Med.* 2015; 8: 313–22. DOI: 10.3233/NPM-15814134.
 33. Xu X.F., Lv Y., Gu W.Z. et al. Epigenetics of hypoxic pulmonary arterial hypertension following intrauterine growth retardation rat: epigenetics in PAH following IUGR. *Respir. Res.* 2013; 14: 1–10. DOI: 10.1186/1465-9921-14-20.
 34. Ratner V., Slinko S., Utkina-Sosunova I. et al. Hypoxic stress exacerbates hyperoxia-induced lung injury in a neonatal mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2009; 95(4): 299–305. DOI: 10.1159/000178798.
 35. Gaultier C., Gallego J. Development of respiratory control: evolving concepts and perspectives. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005; 149: 3–15. DOI: 10.1016/j.resp.2005.04.018.
 36. Poets C.F., Roberts R.S., Schmidt B. et al. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. *JAMA.* 2015; 314(6): 595–603.
 37. Di Fiore J.M., Kaffashi F., Loparo K. et al. The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2012; 72(6): 606–12. DOI: 10.1038/pr.2012.132.
 38. Decima P.F., Fyfe K.L., Odoi A. et al. The longitudinal effects of persistent periodic breathing on cerebral oxygenation in preterm infants. *Sleep Med.* 2015; 16: 729–35. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.02.537.
 39. Блох Р.А., Цыбина Н.А., Соломаха А.Ю., Блох М.Е. Синдром внезапной детской смерти: эпидемиология, факторы риска, профилактика. *Медицина: теория и практика.* 2021; 6(2): 38–45.
 40. Mohr M.A., Fairchild K.D., Patel M. et al. Quantification of periodic breathing in premature infants. *Physiol. Meas.* 2015; 36(7): 1415–27. DOI: 10.1088/0967-3334/36/7/1415.
 41. Horne R.S. Sudden infant death syndrome: current perspectives. *Intern. Med. J.* 2019; 49(4): 433–8. DOI: 10.1111/imj.14248.
 42. Кораблева Н.Н., Макаров Л.М., Балыкова Л.А. и др. Псевдоугрожающие состояния у детей первого года жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019; 64(2): 13–21.
 43. Payer C., Urlesberger B., Pauger M. et al. Apnea associated with hypoxia in preterm infants: impact on cerebral blood volume. *Brain Dev.* 2003; 25(1): 25–31. DOI: 10.1016/s0387-7604(02)00121-3.

44. Katz E.S., Mitchell R.B., D'Ambrosio C.M. Obstructive sleep apnea in infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 805–16. DOI: 10.1164/rccm.201108-1455CI.
45. Gortner L., Misselwitz B., Milligan D. et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Neonatology*. 2011; 99: 112–7. DOI: 10.1159/000313024.
46. Arens R., Marcus C.L. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep*. 2004; 27: 997–1019. DOI: 10.1093/sleep/27.5.997.
47. Garcia A.J. 3rd, Koschnitzky J.E., Ramirez J.-M. The physiological determinants of sudden infant death syndrome. *Physiol Neurobiol.* 2013; 189(2): 288–300. DOI: 10.1016/j.resp.2013.05.032.
48. Reix P., St-Hilaire M., Praud J.P. Laryngeal sensitivity in the neonatal period: from bench to bedside. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 674–82. DOI: 10.1002/ppul.20645.
49. Curzi-Dascalova L., Peirano P., Morel-Kahn F. Development of sleep states in normal premature and full-term newborns. *Dev. Psychobiol.* 1988; 21: 431–44.
50. Payer C., Urlesberger B., Pauger M. et al. Apnea associated with hypoxia in preterm infants: impact on cerebral blood volume. *Brain Dev.* 2003; 25(1): 25–31. DOI: 10.1016/s0387-7604(02)00121-3.
9. Del Rio, Andrade D.C., Marcus N.J. et al. Selective carotid body ablation in experimental heart failure: a new therapeutic tool to improve cardiorespiratory control. *Exp. Physiol.* 2015; 100(2): 136–42. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079566.
10. De Jong F., Monuteaux M.C., Van Elburg R.M. et al. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012; 59(2): 226–34. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.111.181784.
11. Chandrasekharana P., Lakshminrusimha S. Oxygen therapy in preterm infants with pulmonary hypertension. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2020; 25(2): 1–7. DOI: 10.1016/j.siny.2019.101070.
12. Novikova V.P., Boytsova Ye.V., Nesterenko Z.V. i dr. Izbrannyye voprosy detskoy pul'monologii. [Selected issues of pediatric pulmonology]. Uchebno-metodicheskoye posobiye dlya studentov 4 kursa lechebnogo fakul'teta, spetsial'nosti «lechebnoye delo» i «mediko-profilakticheskoye delo. SPb.; 2022. (in Russian).
13. Minochkin P.I., Tkachenko A.S., Boronina I.V., Kulev M.A. Effektivnost' i bezopasnost' ob'emno-celevoj ventilatsii legkih u detey s bronholegochnoy displaziej. [Efficacy and safety of volume-targeted lung ventilation in children with bronchopulmonary dysplasia]. *Russian Biomedical Research*. 2022; 7(4): 114–20. (in Russian).
14. Cummings J.J., Polin R.A. Committee on Fetus and Newborn. Oxygen Targeting in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2016; 138(2): e20161576.
15. Bancalari E., Claure N. Respiratory instability and hypoxemia episodes in preterm infants. *Am. J. Perinatol.* 2018; 35: 534–6. DOI: 10.1055/s-0038-1637760.
16. Trapeznikova A.Yu., Petrova N.A., Obratsova G.I. i dr. Narusheniya dykhaniya vo sne i BLD-assotsirovannaya legochnaya gipertenziya u nedonoshennykh detey. [Sleep-disordered breathing and BPD-associated pulmonary hypertension in premature infants]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021; 20(6): 135–42. (in Russian).
17. Solomakha A.Yu., Petrova N.A., Ivanov D.O., Svirayev Yu.V. Narusheniya dykhaniya vo sne u nedonoshennykh detey s bronholegochnoy displaziej i legochnoy gipertenziyey. [Sleep-disordered breathing in premature infants with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension]. *Pediatr.* 2017; 8(6): 5–10. (in Russian).
18. Prometnoy D.V., Aleksandrovich Yu.S., Voronenko I.I. Faktory riska, prediktory i sovremennaya diagnostika bronholegochnoy displazii. [Risk factors, predictors and modern diagnostics of bronchopulmonary dys-

REFERENCES

1. Bennet L., Walker D.W., Horne R.S.C. Waking up too early — the consequences of preterm birth on sleep development. *Journal of Physiology*. 2018; 596(23): 5687–5708. DOI: 10.1113/JP274950.
2. Rigatto H., Brady J.P., R. de la Torre Verduzco. Chemoreceptor reflexes in preterm infants: I. The effect of gestational and postnatal age on the ventilatory response to inhalation of 100% and 15% oxygen. *Pediatrics*. 1975; 55(5): 604–13.
3. MacFarlane P.M., Ribeiro A.P., Martin R.J. Carotid chemoreceptor development and neonatal apnea. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2013; 185(1): 170–6. DOI: 10.1016/j.resp.2012.07.017.
4. Nock M.L., Difiore J.M., Arko M.K. et al. Relationship of the ventilatory response to hypoxia with neonatal apnea in preterm infants. *J. Pediatr.* 2004; 144(3): 291–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.11.035.
5. Ivanov D.O., Atlasov V.O., Bobrov S.A. i dr. Rukovodstvo po perinatologii. [Guide to perinatology]. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator Publ.; 2015. (in Russian).
6. Shabalov N.P., Cvelev Yu.V., Kira E.F. i dr. Osnovy perinatologii. [Fundamentals of perinatology]. Moskva: MEDpress-inform Publ.; 2002. (in Russian).
7. Schultz H.D., Marcus N.J., Del Rio R. Role of the carotid body in the pathophysiology of heart failure. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15(4): 356–62.
8. Solomakha A.Yu., Lisovskaya N.A., Bochkarev M.V. idrugie. Narusheniya dykhaniyavosne u lyudey raz-

- plasia]. *Pediatr.* 2017; 8(3): 142–50. DOI: 10.17816/PED83142-150. (in Russian).
19. Trapeznikova A.Yu., Petrova N.A., Obraztsova G.I. i dr. Epizody apnoe i periodicheskogo dykhaniya u nedonoshennykh detey s BLD-assotsirovannoy legochnoy gipertenziyey. [Episodes of apnea and periodic breathing in premature infants with BPD-associated pulmonary hypertension]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2022; 67(2): 94–9. (in Russian).
 20. Jensen E.A., Whyte R.K., Schmidt B. et al. Association between intermittent hypoxemia and severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204(10): 1192–9. DOI: 10.1164/rccm.202105-1150OC.
 21. Solomakha A.Yu., Ivanov D.O. Osobennosti etiologii i diagnostiki BLD-assotsirovannoy legochnoy gipertenzii u nedonoshennykh detey. [Features of the etiology and diagnosis of BPD-associated pulmonary hypertension in premature infants]. *Children's Medicine of the North-West.* 2021; 9(2): 22–7. (in Russian).
 22. Hagadorn J.I., Furey A.M., Nghiem T.H. et al. AVIOx Study Group. Achieved versus intended pulse oximeter saturation in infants born less than 28 weeks' gestation: the AVIOx study. *Pediatrics.* 2006; 118(4): 1574–82. DOI: 10.1542/peds.2005-0413.
 23. Van Zanten H.A., Tan R.N., Thio M. et al. The risk for hyperoxaemia after apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 2014; 99(4): 269–73. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305745.
 24. Di Fiore J.M., Martin R.J., Raffay T.M. et al. Intermittent hypoxemia and bronchopulmonary dysplasia: manifestations of immature respiratory control and the preterm lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204(10): 1126–7. DOI: 10.1164/rccm.202109-2077ED.
 25. McCoy J.G., McKenna J.T., Connolly N.P. et al. One week of exposure to intermittent hypoxia impairs attentional set-shifting in rats. *Behav. Brain Res.* 2010; 210: 123–6. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.01.043.
 26. Stenson B., Brocklehurst P., Tarnow-Mordi W. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1680–2. DOI: 10.1056/NEJMc1101319.
 27. Al-Matary A., Kutbi I., Qurashi M. et al. Increased peripheral chemoreceptor activity may be critical in destabilizing breathing in neonates. *Semin Perinatol.* 2004; 28(4): 264–72. DOI: 10.1053/j.semperi.2004.08.003.
 28. Simakajornboon N., Beckerman R.C., Mack C. et al. Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants. *Pediatrics.* 2002; 110(5): 884–8. DOI: 10.1542/peds.110.5.884.
 29. Ovsyannikov D.Yu., Kantemirova M.G., Pavlova Ye.S. i dr. Sovremennyye podkhody k diagnostike i terapii legochnoy gipertenzii u detey s bronkholegochnoy displaziyei. [Modern approaches to the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia]. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo.* 2020; 99(1): 175–85. (in Russian).
 30. Galiè N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal.* 2009; 30(20): 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
 31. Baker C.D., Abman S.H., Mourani P.M. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2014; 27(1): 8–16. DOI: 10.1089/ped.2013.0323.
 32. Elberson V.D., Nielsen L.C., Wang H. et al. Effects of intermittent hypoxia and hyperoxia on angiogenesis and lung development in newborn mice. *J. Neonatal Perinat. Med.* 2015; 8: 313–22. DOI: 10.3233/NPM-15814134.
 33. Xu X.F., Lv Y., Gu W.Z. et al. Epigenetics of hypoxic pulmonary arterial hypertension following intrauterine growth retardation rat: epigenetics in PAH following IUGR. *Respir. Res.* 2013; 14: 1–10. DOI: 10.1186/1465-9921-14-20.
 34. Ratner V., Slinko S., Utkina-Sosunova I. et al. Hypoxic stress exacerbates hyperoxia-induced lung injury in a neonatal mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2009; 95(4): 299–305. DOI: 10.1159/000178798.
 35. Gaultier C., Gallego J. Development of respiratory control: evolving concepts and perspectives. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005; 149: 3–15. DOI: 10.1016/j.resp.2005.04.018.
 36. Poets C.F., Roberts R.S., Schmidt B. et al. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. *JAMA.* 2015; 314(6): 595–603.
 37. Di Fiore J.M., Kaffashi F., Loparo K. et al. The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2012; 72(6): 606–12. DOI: 10.1038/pr.2012.132.
 38. Decima P.F., Fyfe K.L., Odoi A. et al. The longitudinal effects of persistent periodic breathing on cerebral oxygenation in preterm infants. *Sleep Med.* 2015; 16: 729–35. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.02.537.
 39. Blokh R.A., Tsybina N.A., Solomakha A.Yu., Blokh M. Ye. Sindrom vnezapnoy detskoj smerti: epidemiologiya, faktory riska, profilaktika. [Sudden infant death syndrome: epidemiology, risk factors, prevention]. *Meditisina: teoriya i praktika.* 2021; 6(2): 38–45. (in Russian).
 40. Mohr M.A., Fairchild K.D., Patel M. et al. Quantification of periodic breathing in premature infants. *Physiol. Meas.* 2015; 36(7): 1415–27. DOI: 10.1088/0967-3334/36/7/1415.

41. Horne R.S. Sudden infant death syndrome: current perspectives. *Intern. Med. J.* 2019; 49(4): 433–8. DOI: 10.1111/imj.14248.
42. Korableva N.N., Makarov L.M., Balykova L.A. i dr. Psevdogrozhayushchiye sostoyaniya u detey pervogo goda zhizni. [Pseudo-threatening conditions in children of the first year of life. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2019; 64(2): 13–21. (in Russian).
43. Payer C., Urlesberger B., Pauger M. et al. Apnea associated with hypoxia in preterm infants: impact on cerebral blood volume. *Brain Dev.* 2003; 25(1): 25–31. DOI: 10.1016/s0387-7604(02)00121-3.
44. Katz E.S., Mitchell R.B., D'Ambrosio C.M. Obstructive sleep apnea in infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 805–16. DOI: 10.1164/rccm.201108-1455CI.
45. Gortner L., Misselwitz B., Milligan D. et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Neonatology.* 2011;- 99: 112–7. DOI: 10.1159/000313024.
46. Arens R., Marcus C.L. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep.* 2004; 27: 997–1019. DOI: 10.1093/sleep/27.5.997.
47. Garcia A.J. 3rd, Koschnitzky J.E., Ramirez J.-M. The physiological determinants of sudden infant death syndrome 7 *pir Physiol Neurobiol.* 2013; 189(2): 288–300. DOI: 10.1016/j.resp.2013.05.032.
48. Reix P., St-Hilaire M., Praud J.P. Laryngeal sensitivity in the neonatal period: from bench to bedside. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 674–82. DOI: 10.1002/ppul.20645.
49. Curzi-Dascalova L., Peirano P., Morel-Kahn F. Development of sleep states in normal premature and full-term newborns. *Dev. Psychobiol.* 1988; 21: 431–44.
50. Payer C., Urlesberger B., Pauger M. et al. Apnea associated with hypoxia in preterm infants: impact on cerebral blood volume. *Brain Dev.* 2003; 25(1): 25–31. DOI: 10.1016/s0387-7604(02)00121-3.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.73.74.005

УДК 616.314.18-083-002.4+616.13-004.6+616.12-005.4-08-084

КОМОРБИДНОСТЬ ПАТОЛОГИИ ПАРОДОНТА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

© Юлия Анатольевна Сычева, Ирина Анатольевна Горбачева,
Петр Серафимович Шабак-Спасский

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

Контактная информация: Юлия Анатольевна Сычева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: Sichova66@mail.ru eLIBRARY ID: 49097657 SPIN: 8760-9842

Для цитирования: Сычева Ю.А., Горбачева И.А., Шабак-Спасский П.С. Коморбидность патологии пародонта и ишемической болезни сердца // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 63–72. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.73.74.005>

Поступила: 14.04.2023

Одобрена: 01.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. В данной статье рассматривается взаимосвязь ишемической болезни сердца и заболеваний пародонта. Сопряженное течение коморбидной сердечно-сосудистой и стоматологической патологии требует от кардиологов и стоматологов совместных усилий по модификации общих факторов риска. Установлено, что эти заболевания имеют воспалительную природу. Патогенетическим звеном между выраженностью воспалительных изменений пародонта и развитием атеросклероза с сердечно-сосудистыми заболеваниями является системная воспалительная реакция. При планировании лечебных и профилактических мероприятий у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы следует учитывать состояние пародонта. Актуальной проблемой современной медицины становится развитие междисциплинарного взаимодействия врачей-интернистов и врачей-стоматологов, направленного на выработку единых подходов к лечению пациентов, имеющих патологию внутренних органов и стоматологические заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: заболевания пародонта; сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз.

COMORBIDITY OF PARODONTAL PATHOLOGY AND ISCHEMIC HEART DISEASE

© Yulia A. Sycheva, Irina A. Gorbacheva, Petr S. Shabak-Spassky

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information: Yulia A. Sycheva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry. E-mail: Sichova66@mail.ru eLIBRARY ID: 49097657 SPIN: 8760-9842

For citation: Sycheva YuA, Gorbacheva IA, Shabak-Spassky PS. Comorbidity of parodontal pathology and ischemic heart disease. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):63-72. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.73.74.005>

Received: 14.04.2023

Revised: 01.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. This article discusses the relationship between coronary heart disease and periodontal disease. The concomitant course of comorbid cardiovascular and dental pathology requires joint efforts from cardiologists and dentists to modify common risk factors. It has been established that these diseases are of an inflammatory nature, the pathogenetic link that enhances the relationship between the severity of periodontal inflammatory changes and the development of atherosclerosis with cardiovascular diseases is a systemic inflammatory response. When planning therapeutic and preventive measures in patients with diseases of the cardiovascular system, the condition of the periodontium should be taken into account. An urgent problem of modern me-

dicine is the development of interdisciplinary interaction between internists and dentists, aimed at developing unified approaches to the treatment of patients with somatic and dental diseases.

KEY WORDS: periodontal disease; cardiovascular disease; atherosclerosis.

Взаимосвязь патологических процессов, которые развиваются в различных системах организма, остается одной из наиболее сложных и до конца не разрешенных проблем клинической медицины.

Коморбидным состояниям свойственно взаимоотношающееся течение за счет наличия тесной функциональной связи между пораженными органами. Особый интерес в этом плане может представлять взаимосвязь хронической патологии зубочелюстной системы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире велика. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, показатели смертности и инвалидизации от ССЗ занимают лидирующие позиции и составляют 56,7%. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — понятие миокарда собирательное, которое включает многообразные отклонений клинические формы больных и состояния. Патогенез катехоламинов ИБС очень сложен и до конца не изучен. Однако общепризнанно, что основной этиологический фактор, морфологическая основа заболевания в большинстве случаев — это атеросклеротическое поражение коронарных артерий. На развитие ССЗ в значительной степени влияют основные факторы риска. Некоторые из них неизменны, включая пол, возраст и наследственность. Другие факторы, такие как дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, отрицательные эмоции, гиподинамия, ожирение (метаболический синдром), гормональные нарушения, нерациональное питание, воспалительный процесс, активация симпатоадреналовой системы, эндотелиальная дисфункция, гипергомоцистеинемия считаются модифицируемыми (управляемыми) факторами.

В течение последних двух десятилетий появились доказательства ассоциации между воспалением в тканях пародонта и сердечно-сосудистой патологией: воспалительные заболевания пародонта рассматриваются как модифицируемый фактор риска ИБС [1].

Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) — это группа заболеваний с развитием или без развития воспалительного процесса, с разрушением пародонта, в том числе са-

мой десны, пародонтальной связки и альвеолярной кости. Клинически десневая бороздка углубляется, образуя пародонтальный карман, нарушается прикрепление десны к корневой поверхности зубов. В то время как биопленка на поверхности зубов мигрирует апикально, происходит прикрепление соединительной ткани и альвеолярная потеря костной ткани, убыль десны [2].

L. Fiorillo и соавт. (2019) установили, что *Porphyromonas gingivalis* — одна из бактерий, участвующих в образовании биопленки бактериального налета и играющая важную роль в прогрессировании заболеваний пародонта, влияет и на возникновение ССЗ. В этом обзоре авторы проанализировали данные литературы по *P. gingivalis* за последние 10 лет и сделали вывод о большой роли лечения стоматологических заболеваний в профилактике ССЗ [3].

Кроме того, в пародонтальных карманах обнаруживаются и другие микроорганизмы, такие как *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Helicobacter pylori*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida species*, вирусы Эпштейна–Барр, цитомегаловирусы, вирусы герпеса, амёбы, метанообразующие прокариотические микробы (метаногены, классифицированные как *Archaea*), а также сульфатредуцирующие бактерии и др. Бактериально эндотелиальные клеточные взаимодействия происходят в пародонтальных карманах, они создают и передают сигналы между микроорганизмами и соседствующими клетками иммунной системы. В результате высвобождаются провоспалительные цитокины, а также хемокины, что привлекает дендритные клетки, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги и нейтрофилы, которые вовлечены в воспалительно-дегенеративный процесс и могут кальцифицироваться в разной степени. Одновременно гладкомышечные клетки в стенке артерий мигрируют в слой интимы (*Tunica intima*) и размножаются [4].

В целом ряде исследований отмечается наличие взаимосвязи клинических проявлений и воспалительных изменений при заболеваниях пародонта на фоне атеросклероза и ССЗ [5].

Выделяют несколько механизмов участия микрофлоры полости рта в патогенезе атеро-

склероза: непосредственный, путем транслокации бактерий полости рта в атеросклеротическую бляшку, и опосредованный, за счет системной диссеминации с нарастанием в крови медиаторов системного воспаления.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что дислипидемия может быть связана с патологией пародонта у соматически здоровых людей [6]. Так, у пациентов с патологией пародонта отмечается повышение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов по сравнению с лицами со здоровым пародонтом [7]. В иранском исследовании, проведенном Hagh L. Golpasand и соавт. (2014), средние значения общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) были значительно выше у пациентов с ВЗП ($p < 0,001$), при этом частота патологических значений ОХС и ТГ также были значительно выше в группе пародонтита по сравнению с лицами со здоровым пародонтом ($p = 0,002$ и $p = 0,015$ соответственно) [8]. Аналогичные сведения приведены в индийском исследовании R.M. Sandi и соавт. (2014), в котором были получены данные о том, что у пациентов с хроническим пародонтитом отмечено существенное повышение уровня ОХС и холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности ($p < 0,05$) по сравнению с лицами со здоровым пародонтом [8]. При лечении заболеваний пародонта отмечается улучшение показателей липидного профиля у больных пародонтитом [9]. В австралийском исследовании M.P. Cullinan и соавт. (2015) ежегодно в течение 5 лет оценивали уровень ОХС, ХС липопротеинов высокой и низкой плотности, ТГ, С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов, показатели гемоглобина, число лейкоцитов, скорость клубочковой фильтрации и трансаминазы [10]. В исследовании приняли участие 283 пациента с ССЗ, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 193$) использовала зубную пасту с триклозаном, 2-я группа ($n = 190$) использовала плацебо зубную пасту. Использование триклозан-содержащей зубной пасты сопровождалось снижением ОХС ($p = 0,03$) и ХС липопротеинов низкой плотности ($p = 0,04$) по сравнению с плацебо зубной пасты.

Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать, что воспалительные заболевания пародонта ассоциируются с гиперхолестеринемией и дислипидемией — известными факторами атеросклероза и ИБС. В связи с этим возникает целесообразность рекомендовать больным с ВЗП выполнять

липидограмму для более раннего выявления дислипидемии с целью проведения коррекции выявленных нарушений для профилактики развития и прогрессирования атеросклероза и ИБС.

Консенсус по пародонтиту и атеросклеротическим ССЗ, опубликованный в American Journal of Cardiology и Journal of Periodontology, рекомендовал информировать пациентов с умеренным и тяжелым генерализованным пародонтитом о возможном повышенном риске ССЗ и необходимости пройти кардиологическое обследование [11].

В качестве объективного показателя связи болезней пародонта с атеросклерозом в различных исследованиях определяли толщину интима-медиа (ТИМ) сонных артерий [12]. Доказано влияние пародонтита на дисфункцию сосудов эндотелия [13]. В многочисленных исследованиях установлена распространенность болезней пародонта у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). В перекрестном и аналитическом исследовании R. Marfil-Alvarez и соавт. (2014) определяли содержание в крови уровней сердечного тропонина I и миоглобина, а также оценивали взаимосвязь степени тяжести хронического пародонтита и распространенности ОИМ. В исследование были включены 112 пациентов с ИМ. Исследователями было установлено, что степень (индекс Arbes) и тяжесть (Periodontal Inflammatory Severity Index) хронического пародонтита были связаны с уровнями тропонина I. Величина индекса Arbes была связана с уровнями миоглобина (изменение в $R(2) = 0,030$, $p < 0,05$), лейкоцитов (изменение $R(2) = 0,041$, $p < 0,02$) и нейтрофилов (изменение в $R(2) = 0,059$, $p < 0,01$). Результаты исследования показывают, что степень и тяжесть пародонтита положительно связаны с ОИМ и его размером по уровням тропонина I и миоглобина в сыворотке крови [14]. C. Joshi и соавт. провели метаанализ 14 исследований, посвященных данному направлению, в 12 из которых было установлено присутствие ДНК пародонто-патогенной микрофлоры в образцах коронарных атеросклеротических бляшек, причем чаще выявлялась *P. gingivalis*, чем *A. actinomycetem comitans* в составе бактериальных комплексов, содержащих и другие микроорганизмы: *Pseudomonas fluorescens*, *Streptococcus species*, *Chlamydia pneumoniae* [15]. Отечественные ученые В.Н. Царев и соавт. в своей исследовательской работе у больных с ИБС и хроническим генерализованным пародонти-

том также установили наличие в атеросклеротических бляшках живых представителей микробиоты зубной биопленки и идентифицировали 4 штамма пародонтопатогенов (*A. actinomycetem comitans* и *P. gingivalis*), 21 штамм возбудителей гнойно-воспалительных инфекций (*S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *E. faecalis/faecium*, *Enterobacter* spp.) и 6 штаммов *Candida* spp., всего 31 штамм. Полученные результаты по исследованию участков сосудов с атеросклеротическими повреждениями, отобранных при аортокоронарном шунтировании, и смывов ротовой жидкости позволили авторам сделать выводы о том, что видовой состав идентифицированной микробиоты во фрагментах атеросклеротических бляшек более разнообразен и индивидуален у каждого пациента и не полностью совпадает с видовым составом, выявленным в ротовой жидкости [16].

В настоящее время накоплены многочисленные данные, которые дают основание считать, что в развитии атеросклероза и ИБС значительная роль принадлежит воспалительному процессу. Все большее число исследователей склоняется к «единой теории атерогенеза», в которой основную роль в атеросклерозе играет иммунный воспалительный процесс. Бактерии пародонта, попадая в кровоток, могут внедряться в эндотелиальные клетки, индуцировать эндотелиальную дисфункцию и активировать воспалительные и иммунные реакции. Пародонтопатогенная микрофлора является источником эндотоксинов, которые кроме непосредственного повреждающего действия на ткани пародонта, попадая в кровь, стимулируют повышенное производство печенью С-реактивных белков, являющихся факторами риска при ССЗ. Целый ряд исследований свидетельствуют о тенденции к повышению С-реактивного белка в крови при заболеваниях пародонта [17, 18].

Эпителий десны при инвазии бактериальной флоры из зубной биопленки выделяет различные медиаторы воспалительного процесса — интерлейкины (IL-1 β , IL-6, IL-8), простагландины-E2, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), которые свойственны как хроническому пародонтиту, так и ССЗ. Выявлена связь IL-1 β с увеличением риска возникновения генерализованного пародонтита тяжелой степени и развитием в сосудах атеросклеротических изменений. Высокий уровень IL-6 при хроническом пародонтите приводит к усилению синтеза в печени

фибриногена, который может привести к тромбозу в кровеносных сосудах, развитию инфаркта миокарда и инсульта. TNF- α увеличивает синтез триглицеридов в печени, что приводит к понижению уровня высокоплотных липопротеидов («хороших липидов»), тем самым значительно повышая риск развития ИБС и ИМ [19]. В колумбийском исследовании J.H. Ramirez и соавт. (2014) у больных пародонтитом отмечены более высокие уровни в плазме Е-селектина — $64,5 \pm 30,9$ vs $43,8 \pm 22,2$ ($p=0,026$) и миелопероксидазы — $103 \pm 114,5$ vs $49,1 \pm 35,6$ ($p=0,032$), что также подтверждает системный характер воспаления [20].

Полученные за последние годы сведения позволили считать, что ВЗП может запускать системно действующие механизмы воспаления, создавая условия для патогенеза многих внутренних заболеваний, замыкая порочный круг формирования полиморбидной патологии. В исследовании, проведенном на нашей кафедре внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, получены доказательства того, что метаболические механизмы являются общими звеньями патогенеза и участвуют в развитии ССЗ и стоматологических заболеваний. В работе установлено, что активация процессов свободно-радикального окисления липидов и белков вызывает иммунные сдвиги и активирует патологический апоптоз [21].

Таким образом, гигиена полости рта, лечение заболеваний пародонта важно не только для поддержания хорошего здоровья полости рта, но и для профилактики развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время многие интервенционные исследования предполагают, что современные методы лечения заболеваний пародонта могут снизить риск развития ССЗ.

Использование зубной нити и межзубной щетки, как показано в исследовании S. Reichert и соавт. (2015), может уменьшить риск для новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и пародонтитом (OR=0,2, ДИ 0,06–0,6, $p=0,01$) [22].

S.Y. Park и соавт. в своем исследовании показали, что гигиена полости рта (частая чистка зубов и регулярные посещения стоматолога для профессиональной чистки) снижает риск будущих сердечно-сосудистых событий у здоровых взрослых. В исследовании приняли участие 247 696 здоровых взрослых людей в возрасте старше 40 лет, которых наблюдали больше 9,5 лет. При статистической обра-

ботке 14 893 летальных случаев от инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности было выявлено, что у этих пациентов выраженный кариес, потеря зубов, воспалительные заболевания пародонта наблюдались в 2 раза чаще [23].

За последнее время целый ряд исследований показали снижение биомаркеров воспаления на фоне проводимой пародонтальной терапии [24]. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, проведенном в Чили, у пациентов с пародонтитом маркеры воспаления и клинические параметры состояния пародонта оценивались каждые 3 месяца до и после лечения в течение года. В основной группе исследования в лечении генерализованного пародонтита наряду с местной терапией использовали системные антибактериальные средства: амоксициллин и метронидазол. В контрольной — только местную терапию + плацебо. Параметры состояния пародонта значительно улучшились в обеих группах через 3 месяца после терапии ($p=0,0001$), но в основной группе, получавшей системную антибактериальную терапию, было отмечено более значимое улучшение состояния пародонта ($p=0,0001$), а уровни СРБ и фибриногена значимо снизились только в основной группе через 12 месяцев [25]. Многие экспериментальные исследования свидетельствуют, что ингибирование сосудистого воспаления, провоцируемого эндогенными медиаторами, обуславливает необходимость в новом подходе к профилактике атерогенных событий и генерализованного пародонтита. В связи с сохраняющимся интересом к данной теме в 2018 году E. Roca-Millan и соавторы провели и опубликовали метаанализ 10 клинических исследований, посвященных изучению концепции о том, что лечение пародонта оказывает благоприятное влияние на некоторые биохимические параметры, которые считаются представляющими риск сердечно-сосудистых заболеваний. В выводах обзора указано, что лечение пародонта приводило к уменьшению содержания С-реактивного белка (77,8% клинических исследований), фактора некроза опухоли альфа (66,7%), интерлейкина-6 (100%) и лейкоцитов (50%), фибриногена (66,7%). Воздействие на липидные параметры было более ограниченным, в результате чего значительно снижались только липопротеины низкой плотности и холестерин липопротеинов очень низкой плотности. Метаанализ показал статистически значимое уменьшение показателей СРБ и

лейкоцитов, когда пациентам проводилось нехирургическое лечение пародонта, в отличие от пациентов, не получавших никакого лечения вообще (средняя разница 1,199 мг/л, 95% ДИ 1,100–1,299, $p<0,001$ и средняя разница 0,79 г/л, 95% ДИ 0,717–0,879, $p<0,001$ соответственно) [26]. Однако были и такие исследования, которые не смогли найти взаимосвязи между лечением заболеваний пародонта и риском развития ССЗ [27].

Имеющиеся в настоящее время многочисленные результаты клинических исследований позволяют сделать вывод о необходимости разработки рекомендаций коллегиальной курации больных ИБС с ассоциированными заболеваниями тканей пародонта врачами-интернистами и стоматологами для параллельного отслеживания эффекта комплексных лечебных мероприятий. В настоящее время при проведении терапии заболеваний пародонта обычно ограничиваются контролем наличия бактериальных инфекций в пародонтальных пространствах и проявлений их патогенности. Дальнейшее изучение взаимосвязи заболеваний пародонта и ССЗ позволит создать новые подходы к лечению коморбидных больных. Важно продолжать изучать влияние микробиома полости рта на развитие системного воспаления, иммунных нарушений, устанавливать не просто наличие и идентификацию присутствующих микроорганизмов, но и механизмы их взаимодействия друг с другом и с общими процессами в организме человека. Полученные ответы на вопросы создают новые парадигмы и точки терапевтического вмешательства при ССЗ и заболеваниях пародонта.

В проведенном на нашей кафедре обследовании коморбидных больных с ИБС и ВЗП были установлены одинаковые метаболические сдвиги, как единые звенья патогенеза коморбидных заболеваний, было сформировано убеждение о целесообразности применения в лечении у данных пациентов препаратов комплексного действия с коррекцией возникающих гомеостатических нарушений. Метаболические лекарственные средства удовлетворяют этим требованиям. Для улучшения клинических результатов было применено сочетанное лечение, включающее стандартную и метаболическую терапию. В качестве средств метаболической коррекции были исследованы препараты с кардиопротективным действием: милдронат (мельдония дигидрата), цитофлавин (препарат янтарной кислоты). Препараты вводились внутривенно 1 раз в день в течение 10 дней в стандартных дозах

согласно инструкции. Их растворы использовали также местно в качестве ополаскивателей после утреннего и вечернего туалета полости рта. 100 пациентов с ИБС и ВЗП были разделены на 2 подгруппы путем простой рандомизации. В первой подгруппе (50 пациентов) к стандартной терапии добавляли препарат милдронат, во второй (50 пациентов) — цитофлавин на фоне стандартной терапии. 100 больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта составили группу контроля, эти больные получали только стандартное лечение. Всем пациентам было проведено стоматологическое лечение пародонта, которое состояло из комплекса мероприятий: проведения профессиональной гигиены полости рта, обучения больных проведению ежедневной гигиены полости рта с применением лечебных противовоспалительных ополаскивателей полости рта и лечебно-профилактических зубных паст.

На фоне лечения разными препаратами с метаболическими эффектами у всех больных из 1-й и 2-й подгрупп отмечалась высокая клиническая эффективность, которая сопровождалась значительным повышением качества жизни пациентов. Свидетельством этого послужили результаты самооценки самочувствия пациентов по шкале показателя общего состояния здоровья по опроснику SF-36, с увеличением баллов до 78–80 после лечения. После лечения метаболической терапией у обследованных больных также уменьшились проявления генерализованного пародонтита. Достоверно снижались пародонтальные индексы PI, CPITN ($p < 0,05$). После курса лечения метаболической терапией у 67% обследованных больных уменьшились проявления генерализованного пародонтита: у больных исчезла болезненная чувствительность в околозубных тканях, уменьшились признаки воспаления с укреплением фиксации зубов и с уменьшением пародонтальных карманов с $5 \pm 0,15$ мм до $3 \pm 0,15$ мм, у всех больных исчезла кровоточивость десен, достоверно снизился воспалительный индекс РМА во всех опытных группах. На фоне лечения разными препаратами с метаболическими эффектами у всех больных 1-й и 2-й подгрупп отмечалась высокая клиническая эффективность, которая сопровождалась значительным повышением качества жизни пациентов. На фоне лечения милдронатом, цитофлавином количество клеток, вступающих в фазу апоптоза, было достоверно меньше ($p < 0,01$), чем в контрольной группе у пациентов с со-

четанной патологией внутренних органов и пародонта без дополнительного лечения, при этом антиапоптотический эффект препаратов оказался сопоставимым во всех опытных группах. В ходе исследования были сделаны выводы о том, что установленные единые патогенетически значимые звенья нарушенного гомеостаза у больных с ИБС и ВЗП целесообразно рассматривать как точки приложения действия альтернативного комплексного метаболического лечения сердечно-сосудистой и стоматологической патологии. Перспективным лечением больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта является многоцелевая монотерапия — применение одного лекарственного препарата для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких систем. Особого внимания в этих разработках заслуживают препараты, обладающие не одним метаболическим эффектом, а комплексом механизмов, объединяющих метаболическое, антиоксидантное и антиапоптотическое действие. Такие эффекты были установлены в представленном исследовании с использованием милдроната и цитофлавина. Эти лекарства можно считать средствами многоцелевой монотерапии. В выборе препарата целесообразно руководствоваться учетом преобладающей патологии в полиморбидном комплексе и показаниями к применению избранного средства мультимодальной терапии. Такой подход обеспечивает персонализированность и наибольшую адекватность назначаемого лечения [28].

Стандартное лечение ИБС считается основным и ключевым лечением для улучшения общего состояния здоровья, качества жизни и снижения сердечно-сосудистых осложнений. В последние годы возникло мнение о позитивном эффекте лекарственной терапии ССЗ на состояние пародонта, связанном с применением препаратов группы статинов. Статины вызывают целый ряд системных (плейотропных) эффектов: улучшают функциональное состояние эндотелия (путем восстановления или улучшения эндотелийзависимой дилатации); нормализуют реологические и снижают тромбообразующие свойства крови. Одним из перспективных в плане развития влияний считается также снижение активности всех воспалительных маркеров под воздействием статинов, причем выраженность этого эффекта не зависит от влияния статинов на липиды. Предполагают, что противовоспалительное действие данных препаратов предшествует по времени их гиполипидемическому эффекту. Противо-

воспалительный эффект липидснижающих средств обеспечивается такими механизмами, как улучшение эндотелиальной функции за счет повышения уровня NO, стабилизация атеросклеротической бляшки, затруднение тромбообразования вследствие уменьшения агрегации тромбоцитов и снижения уровня фибриногена, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа. В некоторых исследованиях показано, что статины снижают концентрацию СРБ, а еще могут уменьшать секрецию некоторых цитокинов: IL-6, TNF- α . В систематическом обзоре с использованием баз данных PUBMED и BIREME [28] отмечается, что статины снижают резорбцию кости за счет ингибирования образования остеокластов и могут приводить к увеличению апоптоза этих клеток. Эффект статинов на формирование кости связан с повышенной экспрессией морфогенетического гена белка кости в остеобластах. Уменьшение потери костной массы альвеолярной кости сопровождается снижением клинических признаков воспаления пародонта.

В своем исследовании S. Subramanian и соавт. (2013) показали, что высокие дозы статинов (80 мг аторвастатина) по сравнению с низкими (10 мг) приводили к снижению воспаления пародонта по данным позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии через 4 и 12 недель после лечения. В работе также отмечена достоверная корреляция снижения активности воспаления пародонта с изменениями в сонных артериях (OR=0,61, $p<0,001$) [39].

Таким образом, рассмотренные взаимоотношения между ССЗ и болезнями пародонта не позволяют однозначно оценить их характер. Вместе с тем накопленный клинический опыт свидетельствует о наличии тесной связи между патологией пародонта и ССЗ. Взаимодействие и взаимозависимость висцеральной и стоматологической патологии отражает их коморбидность. В связи с этим актуальной проблемой современной медицины становится развитие междисциплинарного взаимодействия врачей-стоматологов и врачей-интернистов, направленное на выработку единых подходов к лечению пациентов, имеющих патологию внутренних органов и стоматологические заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, про-

ведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеева Е.Ф. Сочетанное поражение десны пародонта и сердечно-сосудистой системы, клинко-морфологическое и микробиологическое исследование. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2014.
2. Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N. et al. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125: 2520–44.
3. Fiorillo L., Cervino G., Laino L. et al. *Porphyromonas gingivalis*, periodontal and systemic implications: systematic Review. *Dent J*. 2019; 7(4): 114. DOI:10.3390/dj7040114.
4. Van der Bijl P. jr, Van der Bijl P. Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis — an update for South African dental practitioners. *SAD J*. 2014; 69: 116–9.
5. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015; 17: 12–6.
6. Zhang D.H., Yuan Q.N., Zabala P.M. et al. Diabetic and cardiovascular risk in patients diagnosed with periodontitis. *Aust Dent J*. 2014; 60(4): 455–62. DOI: 10.1111/adj.12253.
7. Golpasand Hagh L., Zakavi F., Hajizadeh F., Saleki M. The association between hyperlipidemia and periodontal infection. *Iran Red Crescent Med J*. 2014; 16(12): e6577.
8. Sandi R.M., Pol K.G., Basavaraj P. et al. Association of Serum Cholesterol, Triglyceride, High and

- Low Density Lipoprotein(HDL and LDL) Levels in Chronic Periodontitis Subjects with Risk for Cardiovascular Disease (CVD): A Cross Sectional Study. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(1): 214–6. DOI: 10.7860/JCDR/2014/6686.3927. Epub 2014 Jan 12.
9. Caula A.L., Lira-Junior R., Tinoco E.M., Fischer R.G. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2014; 41(9): 875–82.
 10. Cullinan M.P., Palmer J.E., Faddy M.J. et al. The Influence of Triclosan on Biomarkers of Cardiovascular Risk in Patients in the Cardiovascular and Periodontal Study (CAPS): A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol.* 2015; 86(7): 847–55.
 11. Friedewald V.E., Kornman K.S., Beck J.D. et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2009; 80: 1021–32.
 12. Franek E., Januszkiewicz-Caulier J., Błach A. et al. Intima-media thickness and other markers of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes and periodontal disease. *Kardiol Pol.* 2012; 70(1): 7–13.
 13. Lira-Junior R., Figueredo C.M., Bouskela E., Fischer R.G. Severe chronic periodontitis is associated with endothelial and microvascular dysfunctions: a pilot study. *J. Periodontol.* 2014; 85(12): 1648–57. DOI:10.1902/jop.2014.140189.
 14. Marfil-Alvarez R., Mesa F., Arrebola-Moreno A. et al. Acute myocardial infarct size is related to periodontitis extent and severity. *J Dent Res.* 2014; 93(10): 993–8.
 15. Joshi C., Bapat R., Anderson W. et al. Detection of periodontal microorganisms in coronary atheromatous plaque specimens of myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med.* 2021; 31: 69–82.
 16. Царев В.Н., Николаева В.Н., Витович М.В. и др. Биопленкообразующие бактерии в атеросклеротических бляшках у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническим пародонтизом. *Клиническая стоматология.* 2020; 2: 40–5.
 17. Vidal F., Cordovil I., Figueredo C.M., Fischer R.G. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin. Periodontol.* 2013; 40(7): 681–7.
 18. Грудянов А.И., Ткачёва О.Н., Авраимова Т.В., Хватова Н.Т. Оценка взаимосвязи пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Фарматека.* 2015; 13: 29–31.
 19. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann. Periodontol.* 20016: 30–40.
 20. Ramirez J.H., Parra B., Gutierrez S. et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Aust Dent J.* 2014; 59(1): 29–36.
 21. Горбачева И.А., Сычева Ю.А. Орехова Л.Ю. Использование метаболической терапии в лечении больных с сочетанной патологией внутренних органов и пародонта. *Ученые записки.* 2017; 24(4): 55–63.
 22. Reichert S., Schlumberger W., Dahnrich C. et al. Association of levels of antibodies against citrullinated cyclic peptides and citrullinated α -enolase in chronic and aggressive periodontitis as a risk factor of Rheumatoid arthritis: a case control study. *J Transl Med.* 2015; 13: 283.
 23. Park S.Y., Kim S.H., Kang S.H. et al. Improved hygiene attenuates cardiovascular risk oral health disease: population-based from Korea. *Eur Heart J.* 2019; 40: 113845. DOI:10.1093/eurheartj/ehy83.
 24. D'Aiuto F., Gkranias N., Bhowruth D. et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 954–65.
 25. Lopez N.J., Quintero A., Casanova P.A. et al. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012; 83(3): 267–78.
 26. Roca-Millan E., González-Navarro B., Sabater-Recolons M.M. et al. Periodontal treatment on patients with cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018; 23: e681–90. DOI:10.4317/medoral.22725/
 27. Lavigne S.E., Forrest J.L. An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and cardiovascular diseases: position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. *Can J Dent Hyg.* 2020; 54: 32–41.
 28. Горбачева И.А., Сычева Ю.А. Патология пародонта и артериальная гипертензия. *University Therapeutic Journal.* 2023; 5(3): 59–68.
 29. Estanislau I.M., Terceiro I.R., Lisboa M.R. et al. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis —a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79(6): 877–85. DOI: 10.1111/bcp.12 564.
 30. Subramanian S., Emami H., Vucic E. et al. High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *JACC.* 2013; 62(25): 2382–91.

REFERENCES

1. Yelisseyeva Ye.F. Sochetannoye porazheniye parodonta i serdechno-sosudistoy sistemy, kliniko-morfologicheskoye i mikrobiologicheskoye issledovaniye. [Combined damage to the periodontium and the cardiovascular system, clinical, morphological and microbiological studies]. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2014. (in Russian).
2. Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N. et al. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Di-

- sease: Does the Evidence Support an Independent Association: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125: 2520–44.
3. Fiorillo L., Cervino G., Laino L. et al. Porphyromonas gingivalis, periodontal and systemic implications: systematic Review. *Dent J*. 2019; 7(4): 114. DOI:10.3390/dj7040114.
 4. Van der Bijl P. jr, Van der Bijl P. Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis — an update for South African dental practitioners. *SAD J*. 2014; 69: 116–9.
 5. Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Nekotoryye aspekty komorbidnosti parodontita i serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. [Some aspects of comorbidity of periodontitis and cardiovascular diseases]. *Meditinskiiy sovet*. 2015; 17: 12–6. (in Russian).
 6. Zhang D.H., Yuan Q.N., Zabala P.M. et al. Diabetic and cardiovascular risk in patients diagnosed with periodontitis. *Aust Dent J*. 2014; 60(4): 455–62. DOI: 10.1111/adj.12253.
 7. Golpasand Hagh L., Zakavi F., Hajizadeh F., Saleki M. The association between hyperlipidemia and periodontal infection. *Iran Red Crescent Med J*. 2014; 16(12): e6577.
 8. Sandi R.M., Pol K.G., Basavaraj P. et al. Association of Serum Cholesterol, Triglyceride, High and Low Density Lipoprotein(HDL and LDL) Levels in Chronic Periodontitis Subjects with Risk for Cardiovascular Disease (CVD): A Cross Sectional Study. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(1): 214–6. DOI: 10.7860/JCDR/2014/6686.3927. Epub 2014 Jan 12.
 9. Caula A.L., Lira-Junior R., Tinoco E.M., Fischer R.G. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2014; 41(9): 875–82.
 10. Cullinan M.P., Palmer J.E., Faddy M.J. et al. The Influence of Triclosan on Biomarkers of Cardiovascular Risk in Patients in the Cardiovascular and Periodontal Study (CAPS): A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*. 2015; 86(7): 847–55.
 11. Friedewald V.E., Kornman K.S., Beck J.D. et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2009; 80: 1021–32.
 12. Franek E., Januszkiewicz-Caulier J., Błach A. et al. Intima-media thickness and other markers of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes and periodontal disease. *Kardiol Pol*. 2012; 70(1): 7–13.
 13. Lira-Junior R., Figueredo C.M., Bouskela E., Fischer R.G. Severe chronic periodontitis is associated with endothelial and microvascular dysfunctions: a pilot study. *J. Periodontol*. 2014; 85(12): 1648–57. DOI: 10.1902/jop.2014.140189.
 14. Marfil-Alvarez R., Mesa F., Arrebola-Moreno A. et al. Acute myocardial infarct size is related to periodontitis extent and severity. *J Dent Res*. 2014; 93(10): 993–8.
 15. Joshi C., Bapat R., Anderson W. et al. Detection of periodontal microorganisms in coronary atheromatous plaque specimens of myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med*. 2021; 31: 69–82.
 16. Tsarev V.N., Nikolayeva V.N., Vitovich M.V. i dr. Bioplenkoobrazuyushchiye bakterii v ateroskleroticheskikh blyashkakh u patsiyentov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami i khronicheskim parodontitom. [Biofilm-forming bacteria in atherosclerotic plaques in patients with cardiovascular disease and chronic periodontitis]. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2020; 2: 40–5. (in Russian).
 17. Vidal F., Cordovil I., Figueredo C.M., Fischer R.G. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin. Periodontol*. 2013; 40(7): 681–7.
 18. Grudyanov A.I., Tkachova O.N., Avraamova T.V., Khvatova N.T. Otsenka vzaimosvyazi parodontita i serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. [Evaluation of the relationship between periodontitis and cardiovascular diseases]. *Farmateka*. 2015; 13: 29–31. (in Russian).
 19. De Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann. Periodontol*. 20016: 30–40.
 20. Ramirez J.H., Parra B., Gutierrez S. et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Aust Dent J*. 2014; 59(1): 29–36.
 21. Gorbacheva I.A., Sycheva Yu.A., Orekhova L.Yu. Ispol'zovaniye metabolicheskoy terapii v lechenii bol'nykh s sochetannoy patologiyey vnutrennikh organov i parodonta. [The use of metabolic therapy in the treatment of patients with combined pathology of internal organs and periodontium]. *Uchenyye zapiski*. 2017; 24(4): 55–63. (in Russian).
 22. Reichert S., Schlumberger W., Dahnrich C. et al. Association of levels of antibodies against citrullinated cyclic peptides and citrullinated α -enolase in chronic and aggressive periodontitis as a risk factor of Rheumatoid arthritis: a case control study. *J Transl Med*. 2015; 13: 283.
 23. Park S.Y., Kim S.H., Kang S.H. et al. Improved hygiene attenuates cardiovascular risk oral health disease: population-based from Korea. *Eur Heart J*. 2019; 40: 113845. DOI:10.1093/eurheartj/ehy83.
 24. D'Aiuto F., Gkraniats N., Bhowruth D. et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6: 954–65.
 25. Lopez N.J., Quintero A., Casanova P.A. et al. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012; 83(3): 267–78.
 26. Roca-Millan E., González-Navarro B., Sabater-Recolons M.M. et al. Periodontal treatment on patients

- with cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018; 23: e681–90. DOI:10.4317/medoral.22725/
27. Lavigne S.E., Forrest J.L. An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and cardiovascular diseases: position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. *Can J Dent Hyg.* 2020; 54: 32–41.
28. Gorbacheva I.A., SychevaYu.A. Patologia parodonta i arterialniiia gipertenzia. [Periodontal pathology and arterial hypertension.]. *University Therapeutic Journal.* 2023; 5(3): 59–68. (in Russian).
29. Estanislau I.M., Terceiro I.R., Lisboa M.R. et al. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis —a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79(6): 877–85. DOI: 10.1111/bcp.12 564.
30. Subramanian S., Emami H., Vucic E. et al. High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *JACC.* 2013; 62(25): 2382–91.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.73.75.006

УДК 616.379-008.64+616.248-07+573.7+612.349.8

ФЕНОМЕН ГЛИКИРОВАНИЯ БЕЛКОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

© Валерий Николаевич Минеев, Лада Николаевна Сорокина

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

Контактная информация: Валерий Николаевич Минеев — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого. E-mail: vnmineev@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-0352-8137 eLIBRARY ID: 48682770 SPIN: 2795-3692

Для цитирования: Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Феномен гликирования белков при бронхиальной астме // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 73–81. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.73.75.006>

Поступила: 30.06.2023**Одобрена:** 28.08.2023**Принята к печати:** 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. Рассматривается феномен гликирования белков при бронхиальной астме на основе молекулярных механизмов передачи сигнала, связанного с образованием так называемых конечных продуктов гликирования (AGE) и их взаимодействием с рецептором (RAGE). Приводятся данные о лигандах рецептора RAGE, об экспрессии этого рецептора на клетках, о различных его формах: как растворимых sRAGE и esRAGE, так и мембраносвязанной форме mRAGE. Рассматривается ось лиганды–RAGE–RAGE-зависимый ответ с точки зрения влияния на патогенез при различных клинико-патогенетических вариантах бронхиальной астмы. Предполагается, что сигнализация, связанная с рецептором mRAGE, является провоспалительной, в то время как растворимые рецепторы проявляют, главным образом, противовоспалительные свойства. Делается вывод о противоречивости данных об особенностях функционирования сигнальной системы, связанной с рецептором RAGE, при некоторых вариантах бронхиальной астмы. Делается ряд предложений по возможным направлениям исследований особенностей гликирования белков при бронхиальной астме и сочетании бронхиальной астмы и сахарного диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма; сахарный диабет; гликирование белков; лиганды; RAGE.

PROTEIN GLYCATION PHENOMENON IN BRONCHIAL ASTHMA

© Valeriy N. Mineev, Lada N. Sorokina

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

Contact information: Valeriy N. Mineev — Doctor of Medical Science, Professor, M.V. Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology. E-mail: vnmineev@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-0352-8137 eLIBRARY ID: 48682770 SPIN: 2795-3692

For citation: Mineev VN, Sorokina LN. Protein glycation phenomenon in bronchial asthma. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):73–81. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.73.75.006>

Received: 30.06.2023**Revised:** 20.08.2023**Accepted:** 01.09.2023

SUMMARY. The phenomenon of protein glycation in bronchial asthma is considered on the base of molecular mechanisms of signal transduction associated with the formation of so-called advanced glycation end products (AGEs) and their interaction with the receptor (RAGE). Data are presented on the ligands of the RAGE receptor, the cell expression of this receptor, and on various forms of the RAGE receptor: both soluble sRAGE and esRAGE, and the membrane-bound form mRAGE. The axis is considered ligands–RAGE–RAGE-dependent response in terms of its influence on pathogenesis in different clinical and pathogenetic variants of bronchial asthma. The signaling associated with the mRAGE receptor is hypothesized to be pro-inflammatory, while

soluble receptors exhibit mainly anti-inflammatory properties. The conclusion is made about the inconsistency of data on the functioning of the signaling system associated with the RAGE receptor in some variants of bronchial asthma. A number of proposals are made on possible directions for studying the features of protein glycation in bronchial asthma and the combination of bronchial asthma and diabetes mellitus.

KEY WORDS: bronchial asthma; diabetes mellitus; protein glycation; ligands; RAGE.

Интерес пульмонологов, аллергологов, астмологов к феномену гликирования белков связан со следующими причинами.

Во-первых, феномен гликирования белков чрезвычайно интересен как общебиологическая реакция, в частности с точки зрения возможной роли гликирования белков в устройстве «больших биологических часов» [10], управляющих онтогенезом.

Во-вторых, к настоящему времени появилась и начинает развиваться, пока в основном на фундаментальном уровне, так называемая гликонаука (glycoscience) [24], появилось множество терминов, связанных с исследованиями в области углеводного обмена, анаболизма, структуры и функций в различных областях биологической и медицинской науки (гликобиология, гликомедицина, гликотехнологии, гликолекарства, гликомика, гликопротеомика и т.п.).

По словам члена-корреспондента РАН Н.Э. Нифантьева, гликонауки обещают переворот в медицине, открывают перспективный новый путь к избавлению человечества от множества болезней и «именно в этом секторе фундаментальной науки создаются подходы для последующих прикладных разработок по ликвидации целых классов болезней, таких как бактериальные и вирусные инфекции, астма, воспаления, рак, аутоиммунные и другие опаснейшие заболевания» [8].

В-третьих, появилось большое количество фундаментальных и меньшее — прикладных исследований гликирования белков: его этапов с образованием промежуточных и конечных продуктов гликирования (КПГ, advanced glycation end products, или AGE), а также специфических рецепторов КПГ (receptors for advanced glycated end-products, или RAGE).

Отметим при этом, что оригинальных исследований, касающихся патогенетической роли гликирования белков при бронхиальной астме (БА), крайне мало, а исследований при сочетании бронхиальной астмы и сахарного диабета (СД) вообще не проводилось.

Кроме того, роль гликирования белков в патогенезе сахарного диабета находилась в центре внимания эндокринологов, что вполне

понятно, исходя из того, что гипергликемия является главной причиной гликирования, прежде всего белков.

И наконец, в проведенных нами исследованиях бронхиальной астмы изучение особенностей механизмов ее патогенеза с точки зрения углеводного обмена и сочетания с сахарным диабетом давно представляло интерес [3, 6, 11, 12].

Прежде чем обсуждать патогенетическую роль гликирования белков при бронхиальной астме, остановимся на некоторых принципиальных результатах наших исследований касательно изучения углеводного обмена при данной патологии.

Выделим два главных вывода, имеющих отношение к проблеме гликирования белков при бронхиальной астме.

Первый вывод касается патогенетических различий двух первичных форм (клинико-патогенетических вариантов) заболевания: атопического (аллергического) и инфекционно-зависимого (неаллергического) по классификации профессора Г.Б. Федосеева [16].

Так, была высказана мысль, что эти два первичных клинико-патогенетических варианта являются разными болезнями по конституциональной природе, патогенным агентам внешней среды, клеточным и субклеточным механизмам, причем неаллергический (инфекционно-зависимый) вариант рассматривается как истинно легочная патология, «болезнь органа» [4]. С позиции причинности [15] эти варианты рассматриваются, по существу, в качестве альтернативных, исходя из различий в связях внутренних механизмов (биологических дефектов) и внешнего воздействия (аллергены, инфекционные агенты). Так, если при аллергическом варианте внешние факторы (аллергены) преимущественно разрешающие, то при неаллергическом варианте заболевания внешние агенты (инфекционные) являются этиологическими факторами, которые определяют формирование заболевания.

Второй вывод — это выдвинутое нами представление об атопическом варианте бронхиальной астмы как «антидиабете», учи-

тывая альтернативность целого ряда патогенетических характеристик БА и СД, которые затрагивают такие важнейшие характеристики, как дифференцировка, размеры клеток, их мембранно-рецепторный аппарат, а также такие особенности течения, как редкая коморбидность атопического варианта БА и СД, сдерживающее/способствующее влияние на развитие атеросклероза, снижение/повышение гипергликемического ответа на адреналин, гипогликемический/гипергликемический тип кривой глюкозотолерантного теста, повышение/снижение сродства инсулиновых рецепторов, снижение/повышение гликирования гемоглобина [4].

В последние годы на кафедре госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проведен цикл исследований сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета с точки зрения общих клинко-патогенетических механизмов [1, 2, 9]. В указанных работах было отмечено, что показатели функции внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой на фоне нарушения углеводного обмена имеют тенденцию к снижению за счет различных факторов, в частности гликирования белков. При этом подчеркнем, эти данные были получены при обследовании пациентов с неаллергическим вариантом бронхиальной астмы, поскольку пациентов с сочетанием атопического варианта БА и СД в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого не встречалось.

Полученные в последние годы данные о патогенетическом значении конечных продуктов гликирования (AGE), а также их специфических рецепторов (RAGE) позволяют взглянуть на роль сахарного диабета и гипергликемии в формировании особенностей бронхиальной астмы с нового ракурса.

Подробная информация о биохимических процессах, лежащих в основе образования конечных продуктов гликирования, а также данные об их рецепторах, содержится в целом ряде обзоров [10, 13, 14].

Гликирование (неферментативное гликозилирование, гликация) — процесс неферментативного взаимодействия восстанавливающих сахаров со свободными аминокетогруппами белков (реакция Майяра), приводящий к образованию так называемых конечных продуктов гликирования (AGE). По сути, гликирование представляет собой посттрансляционную модификацию белков, протекающую без участия ферментов.

Образование AGE в белках происходит в течение нескольких месяцев.

AGE трудно растворимы, устойчивы к протеолитическому расщеплению, активны химически и способны менять функции и свойства клеток и тканей. Происходит патологическая сшивка белков внутриклеточного и межклеточного матрикса. Накопление внутри и вне клеток AGE, предположительно, является одним из важных факторов патогенеза многих патологических процессов (воспаление, нейродегенерация, атеросклероз и др.).

При этом важным механизмом, через который реализуются эффекты AGE, является их связывание со специфическими рецепторами (RAGE).

RAGE — это мультилиганд трансмембранного гликопротеина I типа, структура которого схожа с иммуноглобулином. Он состоит из внеклеточного, внутриклеточного и трансмембранного домена. Лигандами RAGE, помимо самих AGE, являются белки семейства S-100, белок HMGB1, гепарин, β -амилоид [29].

Рецептор AGE (RAGE) экспрессируется на клетках эндотелия, гладкомышечных клетках, на мембранах моноцитов, Т- и В-лимфоцитов, фибробластов, остеобластов, нейронов, а также в легких на альвеолярных эпителиальных клетках I типа, что предполагает важную роль этих рецепторов в легочной патологии [29].

RAGE существует как в форме растворимого (результат протеолитического расщепления внеклеточного домена рецептора (sRAGE)) или альтернативного сплайсинга гена *RAGE* (эндогенный, секреторный, esRAGE), так и мембраносвязанного рецептора (mRAGE) [33], причем растворимые рецепторы функционируют как естественные антагонисты RAGE-сигналикации, так как связывают RAGE-лиганды и, таким образом, ингибируют RAGE-зависимые клеточные ответы [33].

Полагают также [29], что сигнализация, связанная с рецептором mRAGE, является *провоспалительной*, в то время как растворимые рецепторы sRAGE и esRAGE проявляют, главным образом, *противовоспалительные* свойства.

RAGE-рецепторы опосредуют многие физиологические функции, такие как рост клеток, апоптоз, выживание и регенерация; участвуют в воспалительных реакциях, индуцируя секрецию цитокинов и хемокинов; способствуют элиминации апоптотических клеток, являются участниками врожденного иммунного ответа [14]. Отметим, что сигналь-

ная система, связанная с RAGE-рецепторами, сопрягается в легких с провоспалительными сигнальными путями, в частности, с такими транскрипционными факторами, как ядерный фактор каппа-B (NFκB) и JAK/STAT-система (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) [30].

Как было упомянуто выше, оригинальных исследований, касающихся патогенетической роли гликирования белков при бронхиальной астме, совсем немного, преимущественно внимание было сосредоточено на роли RAGE, как растворимых, так и мембраносвязанных.

В то же время в литературе, посвященной исследованиям патогенеза сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии, внимание, по понятным причинам, обращается на такие лиганды рецепторов RAGE, как AGE.

Что касается других лигандов рецепторов RAGE (S100A8/A9-кальпротектин, S100A12-кальгранулин C, HMGB1-амфотерин), играющих важную роль в патогенезе БА, то достаточно подробные сведения о них содержатся в одном из недавних обзоров [17].

Как известно, бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, нами это рассмотрено в свете концепции медицины высокой точности [5], при этом изучение БА с точки зрения патогенетической роли гликирования может добавить еще один эндотип заболевания — так называемую RAGE-индуцированную астму (RAGE-induced asthma) [21].

Действительно, получен целый ряд экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о «жизненно важной» [29] роли рецептора RAGE в формировании гиперреактивности, эозинофильной инфильтрации бронхов, гиперсекреции слизи и ремоделировании бронхов при БА, а также в цитокиновой регуляции [30].

Среди клинических исследований роли рецептора RAGE при БА представляют большой интерес исследования «нейтрофильной» БА [27]. Так, плазменные уровни sRAGE были снижены у «нейтрофильных» астматиков ($\geq 65\%$ нейтрофилов в индуцированной мокроте) и повышены у «ненейтрофильных» астматиков по сравнению со здоровыми людьми, причем уровни sRAGE позитивно коррелировали с прогнозируемым ОФВ₁ у «нейтрофильных» астматиков.

Аналогичные результаты получены в работе [33], в которой выявлено снижение плазменных уровней sRAGE у больных с «нейтрофильной» астмой, а также у больных с хронической болезнью легких (ХОБЛ), свя-

занной, как известно, с «нейтрофильным» воспалением бронхов.

Однако в литературе имеются данные, свидетельствующие о повышении уровня эндогенного секреторного рецептора RAGE (esRAGE) в индуцированной мокроте больных БА [35]. Обсуждается роль лиганда HMGB-1 (нейтрофильный хемоаттрактант), уровень которого также повышен при БА и коррелирует с тяжестью течения заболевания и содержанием нейтрофилов в индуцированной мокроте, в то время, когда уровень лиганда HMGB-1 не коррелирует с тяжестью течения [35]. Подобное несоответствие авторы объясняют дефектностью негативного контроля при БА, который в физиологических условиях позволяет растворимому рецептору esRAGE предотвращать активацию RAGE-сигнализации [35].

Необходимо отметить, что различия в результатах при исследовании различных компонентов системы гликирования при БА связаны с неоднородностью изучаемых групп больных (различные эндотипы, влияние лекарств, фаза заболевания, возраст больных и т.п.). По-видимому, различия в результатах могут быть также связаны и с особенностями тех лигандов, которые активируют рецепторы RAGE.

Представляют интерес исследования БА, проведенные в группе детей, у которых можно ожидать некоторую однородность к принадлежности к эндотипам. Как известно, наиболее распространенным эндотипом является аллергический.

Так, в исследовании 7-летних детей [28] не выявлено никаких различий в уровне sRAGE в целом у больных, страдающих БА, по сравнению со здоровыми. Авторы [28] связывают отсутствие различий с тем, что почти все обследованные дети с БА получали ингаляционные глюкокортикоиды, и заболевание было хорошо контролируемым.

Более того, авторы рассматривают нормальные уровни sRAGE в плазме в качестве биомаркера контролируемой БА, и этот биомаркер может быть полезен для мониторинга течения заболевания [28].

В работе [28] авторы обращают внимание на то, что у детей необходимо учитывать возраст, так как процесс созревания легких у младенцев сопровождается высокими уровнями sRAGE, затем наблюдается постепенное снижение.

Весьма важными представляются данные [28], полученные в упомянутой группе боль-

ных, о том, что при исследовании уровней sRAGE у детей необходимо учитывать влияние факторов окружающей среды. Так, было показано, что плазменные уровни sRAGE были существенно снижены у детей, матери которых курили в период беременности. Напротив, пассивное курение не оказывало влияние на уровни sRAGE.

Имеется ряд исследований у детей с БА, в частности, исследование [19], в котором выявлено повышение уровней sRAGE по сравнению со здоровыми детьми, причем авторы связывают это повышение с обострением заболевания и частотой обострений за последние 6 месяцев до госпитализации. При этом высокие значения уровней sRAGE были отмечены у детей, у которых был плохой начальный ответ на лечение в отделении неотложной помощи [19].

Противоположные результаты получены в другой работе, в которой авторы выявили снижение уровней sRAGE у детей с неконтролируемой БА, причем вне зависимости от причины обострения (вирус, аллерген) [34].

Аналогичные данные получены в исследовании [23], где показано, что в группах детей с неконтролируемой и тяжелой по течению БА уровни sRAGE были существенно снижены. При этом у детей с БА с содержанием $\geq 40\%$ нейтрофилов в мокроте уровни sRAGE были существенно ниже, чем у детей с БА с содержанием $< 40\%$ нейтрофилов в мокроте.

Представляет интерес недавнее исследование 141 ребенка с БА и 118 здоровых детей в возрасте от 4 до 18 лет [18]. Особенностью исследования является определение общего плазменного уровня sRAGE, а также отдельно эндогенного секретируемого уровня esRAGE, на основе которых авторы высчитывали значение индекса esRAGE/sRAGE. Уровень sRAGE у детей с БА был снижен почти в два раза, а индекс esRAGE/sRAGE был в два раза выше по сравнению со здоровыми детьми,

Интересно, что индекс esRAGE/sRAGE был существенно снижен у детей с БА и аллергическим ринитом по сравнению с детьми, которые его не имели [18].

Ингаляционные и системные (пероральные) глюкокортикоиды существенно не влияли на уровни sRAGE и esRAGE [18].

Важно, что дети с БА и пищевой аллергией имели более высокие уровни sRAGE, чем дети без нее [18]. К настоящему времени пищевая аллергия рассматривается, в частности,

с точки зрения влияния так называемых экзогенных или диетических AGE на механизмы врожденного и адаптивного иммунитета [22].

Дополнения к результатам исследования сигнальной системы, связанной с рецептором RAGE, при БА вносят генетические варианты рецептора.

Так, в недавней работе [20] было показано, что полиморфизмы Gly82Ser и -374 T/A в гене *RAGE* были связаны с более низкими уровнями sRAGE в плазме.

Еще один пример исследований полиморфизма Gly82Ser в гене *RAGE* представлен работой [27], в ходе которой было выявлено, что сниженный уровень sRAGE у больных с «нейтрофильной» БА коррелирует с указанным полиморфизмом.

При анализе литературы, касающейся молекулярных механизмов включения гликирования в патогенезе БА, не нашлось ни единой работы, где бы освещалась роль оси лиганд — рецепторы — RAGE-клеточный ответ при сочетании БА и СД.

Анализируя диссертационные работы, посвященные сочетанию БА и СД, приходится сталкиваться с тем, что в сравнительной группе больных с сахарным диабетом встречаются лица с разнообразными нарушениями функции внешнего дыхания, прежде всего, обструктивными нарушениями.

Обычно объяснения этому факту в литературе сводятся к проявлениям диабетической микроангиопатии. Однако если смотреть на развитие при сахарном диабете различных функциональных нарушений внешнего дыхания с точки зрения влияния гликирования белков (гликирования липидов и ДНК), то это становится понятным (посттрансляционная модификация белков, патологическая сшивка белков внутриклеточного и межклеточного матрикса, воспаление и т.п.).

Проблема поражения легких при сахарном диабете в целом и при бронхиальной астме в частности с позиций гликирования тканевых белков рассматривается в обзоре «Диабетическая болезнь легких: факт или вымысел?» [7].

Понятно, что необходимы дальнейшие клинические и экспериментальные исследования для лучшего понимания течения БА при сочетании с СД с целью разработки новых подходов на основе оси лиганды — рецептор RAGE.

В настоящее время делаются попытки разработки так называемой RAGE-таргетной терапии [25, 26, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из анализа доступной литературы и собственного опыта, предлагаются возможные направления исследований особенностей гликирования белков при БА, которые могут включать:

- 1) исследование при различных клинико-патогенетических вариантах БА, прежде всего, при атопическом и дисгормональном вариантах;
- 2) несомненно важные исследования сочетания БА и СД;
- 3) исследования влияния лечения, прежде всего, лекарственного (глюкокортикоидами и др.);
- 4) исследование индексов (AGE/sRAGE или AGE/esRAGE), характеризующих интегрально ось лиганды — RAGE (растворимые и мембранный) — ответ клетки [31];
- 5) исследования полиморфизмов гена рецептора RAGE;
- 6) разработку новых лечебных подходов к лечению БА, БА в сочетании с СД на основе фармакологического влияния на ось лиганды — RAGE (растворимые и мембранный) — ответ клетки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В.А., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н. и др. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? Пульмонология. 2014; (6): 103–7. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107.
2. Иванов В.А., Рубеко Е., Сорокина Л.Н. и др. Бронхиальная астма в сочетании с сахарным диабетом типа 2: клинико-патогенетические особенности. Врач. 2016; (7): 36–8.
3. Колычев А.П., Минеев В.Н., Булатова Н.Ю., Федосеев Г.Б. Особенности инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме. Пульмонология. 1994; (2): 48–51.
4. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005; (3): 68–85.
5. Минеев В.Н. Медицина высокой точности и бронхиальная астма. University therapeutic journal (Университетский терапевтический вестник). 2021; 3(1): 5–12.
6. Минеев В.Н., Булатова Н.Ю. Особенности влияния ингаляций глюкозы на реактивность бронхов при бронхиальной астме. Клиническая медицина. 2001; 79(8): 37–9.
7. Моргунов Л.Ю. Диабетическая болезнь легких: факт или вымысел? Лечение и профилактика. 2021; 11(4): 66–73.
8. Нифантьев Н. Гликонауки обещают переворот в медицине. Доступен по: www.ras.ru/news/shownews.aspx?id=f44c4766-26a1-4689-a649-0f00fb4d8c84&print=1&ysclid=lke8p5c1ku405745372.
9. Павлова А.С., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н. и др. Функция внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в условиях нарушенного углеводного обмена. Тихоокеанский медицинский журнал. 2022; 2: 38–43. DOI: 10.34215/1609-1175-2022-2-38-43.
10. Северин Ф.Ф., Фенюк Б.А., Скулачев В.П. Возможная роль гликирования белков в устройстве «больших биологических часов». Биохимия. 2013; 78(9): 1331–6.
11. Сорокина Л.Н., Иванов В.А., Минеев В.Н. и др. Медицинская иммунология. 2017; 19(3): 313–8. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318.
12. Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Павлова А.С. и др. Влияние гликирования гемоглобина и маркеров воспаления на функцию внешнего дыхания при коморбидности бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа. Клиническая медицина. 2019; 97(3): 278–86. DOI: 10.34651/0023-2149-2019-97-3-198-205.
13. Спасов А.А., Соловьева О.А., Кузнецова В.А. Гликирование белков при сахарном диабете и возможности его фармакологической коррекции (обзор).

- Химико-фармацевтический журнал. 2017; 51(6): 3–7.
14. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Пожиленкова Е.А. и др. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления. Вестник РАМН. 2015; 70 (6): 694–703. DOI: 10.15690/vgamn566).
 15. Федосеев Г.Б., Батагов С.Я., Минеев В.Н., Немцов В.И. Проблемы причинности во внутренней патологии. Терапевтический архив. 1987; (10): 136–40.
 16. Федосеев Г.Б., ред., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. СПб.: Нордмедиздат; 2011.
 17. Шипунов И.Д., Купаев В.И., Жестков А.В. Бронхиальная астма с точки зрения гликомики. Российский аллергологический журнал. 2022; 19(2): 201–9. DOI: doi.org/10.36691/RJA1513.
 18. Alzayadneh E.M., Al Bdour S.A., Elayeh E.R. et al. Assessment of Fraction of Exhaled Nitric Oxide and Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products Biomarkers for Jordanian Asthmatic Children. J Asthma Allergy. 2023; 16: 793–811. DOI: 10.2147/JAA.S415481.
 19. Bediwy A.S., Hassan S.M., El-Najjar M.R. Receptor of advanced glycation end products in childhood asthma exacerbation. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2016; 65(1): 15–8. DOI: org/10.1016/j.ejcdt.2015.10.008.
 20. Birben E., Şahiner Ü.M., Kalaycı C.Ö. Determination of the effects of advanced glycation end products receptor polymorphisms and its activation on structural cell responses and inflammation in asthma. Turk. J. Med. Sci. 2023; 53(1): 160–70. DOI: 10.55730/1300-0144.5569.
 21. Brandt E.B., Lewkowich I.P. RAGE-induced asthma: A role for the receptor for advanced glycation end-products in promoting allergic airway disease. J. Allergy Clin. Immunol. 2019; 144(3): 651–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.012.
 22. Briceno Noriega D., Zenker H.E., Croes C.A. et al. Receptor Mediated Effects of Advanced Glycation End Products (AGEs) on Innate and Adaptive Immunity: Relevance for Food Allergy. Nutrients. 2022; 14(2): 371. DOI: 10.3390/nu14020371.
 23. El-Seify M.Y., Fouda E.M., Nabih E.S. Serum level of soluble receptor for advanced glycationend products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. Clin. Lab. 2014; 60(6): 957–62. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.130418.
 24. Glycoscience: biology and medicine. Naoyuki Taniguchi, Tamao Endo, Gerald W. Hart et al. Springer Tokyo, Heidelberg, New York, Dordrecht, London; 2015. DOI: 10.1007/978-4-431-54841-6.
 25. Hudson B.I., Lippman M.E. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. Annu Rev Med. 2018; 69: 349–64. DOI: 10.1146/annurev-med-041316-085215.
 26. Kim H.J., Jeong M.S., Jang S.B. Molecular Characteristics of RAGE and Advances in Small-Molecule Inhibitors. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(13): 6904. DOI: 10.3390/ijms22136904.
 27. Lyu Y., Zhao H., Ye Y. et al. Decreased soluble RAGE in neutrophilic asthma is correlated with disease severity and RAGE G82S variants. Mol. Med. Rep. 2018; 17(3): 4131–7. DOI: 10.3892/mmr.2017.8302.
 28. Magnier J., Julian V., Sapin V. et al. Soluble Receptor of Advanced Glycation End-Products (sRAGE) in Pediatric Asthma: A Prospective Study in 68 Children Aged 7 Years. Appl. Sci. 2022; 12: 5926. DOI: org/10.3390/app12125926
 29. Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M. et al. The receptor for advanced glycationend products is a central mediator of asthma pathogenesis. Am. J. Pathol. 2012; 181(4): 1215–25. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
 30. Perkins T.N., Donnell M.L., Oury T.D. The axis of the receptor for advanced glycation endproducts in asthma and allergic airway disease. Allergy. 2021; 76(5): 1350–66. DOI: 10.1111/all.14600.
 31. Prasad K. Low levels of serum soluble receptors for advanced glycation end products, biomarkers for disease state: myth or reality. Int. J. Angiol. 2014; 23(1): 11–6. DOI: 10.1055/s-0033-1363423.
 32. Singh H., Agrawal D.K. Therapeutic potential of targeting the receptor for advanced glycation end products (RAGE) by small molecule inhibitors. Drug. Dev. Res. 2022; 83(6): 1257–69. DOI: 10.1002/ddr.21971.
 33. Sukkar M.B., Wood L.G., Tooze M. et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. Eur. Respir. J. 2012; 39(3): 721–9. DOI: 10.1183/09031936.00022011.
 34. Tereshchenko S., Smolnikova M., Belenjuk V., Novitsky I. Soluble receptor for advanced glycationend products (sRAGE) in asthmatic children as a new marker of the disease control. Eur. Respir. J. 2021; 58: PA3076. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3076.
 35. Watanabe T., Asai K., Fujimoto H. et al. Increased levels of HMGB-1 and endogenous secretory RAGE in induced sputum from asthmatic patients. Respir. Med. 2011; 105(4): 519–25. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.016.

REFERENCES

1. Ivanov V.A., Sorokina L.N., Mineyev V.N. i dr. Sochetaniye bronkhial'noy astmy i sakharnogo diabeta: sinergizm ili antagonizm? [Combination of bronchial asthma and diabetes mellitus: synergism or antagonism?]. Pul'monologiya. 2014; (6): 103–7. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-103-107. (in Russian).
2. Ivanov V.A., Rubeko Ye., Sorokina L.N. i dr. Bronkhial'naya astma v sochetanii s sakharnym diabetom tipa 2: kliniko-patogeneticheskiye osobennosti. [Bronchial

- asthma in combination with type 2 diabetes mellitus: clinical and pathogenetic features]. *Vrach.* 2016; (7): 36–8. (in Russian).
3. Kolychev A.P., Mineyev V.N., Bulatova N.Yu., Fedoseyev G.B. Osobennosti insulin-retseptornykh vzaimodeystviy pri bronkhial'noy astme. [Features of insulin-receptor interactions in bronchial asthma]. *Pul'monologiya.* 1994; (2): 48–51. (in Russian).
 4. Mineyev V.N. Kontseptsiya bronkhial'noy astmy kak membrano-retseptornoy patologii. [The concept of bronchial asthma as a membrane-receptor pathology]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2005; (3): 68–85. (in Russian).
 5. Mineyev V.N. Meditsina vysokoy tochnosti i bronkhial'naya astma. [High precision medicine and bronchial asthma]. *University therapeutic journal (Universitetskii terapevticheskiy vestnik).* 2021; 3(1): 5–12. (in Russian).
 6. Mineyev V.N., Bulatova N.Yu. Osobennosti vliyaniya ingalyatsiy glyukozy na reaktivnost' bronkhov pri bronkhial'noy astme. [Features of the influence of glucose inhalations on bronchial reactivity in bronchial asthma]. *Klinicheskaya meditsina.* 2001; 79(8): 37–9. (in Russian).
 7. Morgunov L.Yu. Diabeticheskaya bolezni' legkikh: fakt ili vymysel? [Diabetic lung disease: fact or fiction?]. *Lecheniye i profilaktika.* 2021; 11(4): 66–73. (in Russian).
 8. Glikonauki obeshchayut perevorot v meditsine. [Glycosciences promise a revolution in medicine]. Dostupen po: www.ras.ru/news/shownews.aspx?id=f44c4766-26a1-4689-a649-0f00fb4d8c84&print=1&ysclid=lke8p5c1ku405745372. (in Russian).
 9. Pavlova A.S., Sorokina L.N., Mineyev V.N. i dr. Funktsiya vneshnego dykhaniya u patsiyentov s bronkhial'noy astmoy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh v usloviyakh narushennogo uglevodnogo obmena. [Pulmonary function in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in conditions of impaired carbohydrate metabolism]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2022; 2: 38–43. DOI: 10.34215/1609-1175-2022-2-38-43. (in Russian).
 10. Severin F.F., Fenyuk B.A., Skulachev V.P. Vozmozhnaya rol' glikirovaniya belkov v ustroystve «bol'shikh biologicheskikh chasov». [Possible role of protein glycation in the device of the “large biological clock”]. *Biokhimiya.* 2013; 78(9): 1331–6. (in Russian).
 11. Sorokina L.N., Ivanov V.A., Mineyev V.N. i dr. Osobennosti tsitokinovogo spektra u bol'nykh neallergicheskoy bronkhial'noy astmoy v sochetanii s soputstvuyushchim sakharnym diabetom 2 tipa. [Features of the cytokine spectrum in patients with non-allergic bronchial asthma in combination with concomitant type 2 diabetes mellitus]. *Meditsinskaya immunologiya.* 2017; 19(3): 313–8. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318. (in Russian).
 12. Sorokina L.N., Mineyev V.N., Pavlova A.S. i dr. Vliyaniye glikirovaniya gemoglobina i markerov vospaleniya na funktsiyu vneshnego dykhaniya pri komorbidnosti bronkhial'noy astmy i sakharnogo diabeta 2-go tipa. [Influence of hemoglobin glycation and inflammation markers on the function of external respiration in comorbidity of bronchial asthma and type 2 diabetes mellitus]. *Klinicheskaya meditsina.* 2019; 97(3): 278–86. DOI: 10.34651/0023-2149-2019-97-3-198-205. (in Russian).
 13. Spasov A.A., Solov'yeva O.A., Kuznetsova V.A. Glikirovaniye belkov pri sakharnom diabete i vozmozhnosti yego farmakologicheskoy korrektsii (obzor). [Protein glycation in diabetes mellitus and the possibility of its pharmacological correction (review)]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal.* 2017; 51(6): 3–7. (in Russian).
 14. Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Pozhilenkova Ye.A. i dr. Ligandy RAGE-belkov: rol' v mezhkletnoy kommunikatsii i patogeneze vospaleniya. [RAGE protein ligands: a role in cell-to-cell communication and pathogenesis of inflammation]. *Vestnik RAMN.* 2015; 70 (6): 694–703. DOI: 10.15690/vramn566. (in Russian).
 15. Fedoseyev G.B., Batagov S.Ya., Mineyev V.N., Nemtsov V.I. Problemy prichinnosti vo vnutrenney patologii. [Problems of causality in internal pathology]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1987; (10): 136–40. (in Russian).
 16. Fedoseyev G.B., red., Trofimov V.I., Petrova M.A. Mnogolikaya bronkhial'naya astma, diagnostika, lecheniye i profilaktika. [Many-sided bronchial asthma, diagnosis, treatment and prevention]. Sankt-Peterburg: Nordmedizdat Publ.; 2011. (in Russian).
 17. Shipunov I.D., Kupayev V.I., Zhestkov A.V. Bronkhial'naya astma s tochki zreniya glikomiki. [Bronchial asthma in terms of glycomics]. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal.* 2022; 19(2): 201–9. DOI: 10.36691/RJA1513. (in Russian).
 18. Alzayadneh E.M., Al Bdour S.A., Elayeh E.R. et al. Assessment of Fraction of Exhaled Nitric Oxide and Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products Biomarkers for Jordanian Asthmatic Children. *J Asthma Allergy.* 2023; 16: 793–811. DOI: 10.2147/JAA.S415481.
 19. Bediwy A.S., Hassan S.M., El-Najjar M.R. Receptor of advanced glycation end products in childhood asthma exacerbation. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2016; 65(1): 15–8. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.10.008.
 20. Birben E., Şahiner Ü.M., Kalaycı C.Ö. Determination of the effects of advanced glycation end products receptor polymorphisms and its activation on structural cell responses and inflammation in asthma. *Turk. J. Med. Sci.* 2023; 53(1): 160–70. DOI: 10.55730/1300-0144.5569.

21. Brandt E.B., Lewkowich I.P. RAGE-induced asthma: A role for the receptor for advanced glycation end-products in promoting allergic airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144(3): 651–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.012.
22. Briceno Noriega D., Zenker H.E., Croes C.A. et al. Receptor Mediated Effects of Advanced Glycation End Products (AGEs) on Innate and Adaptative Immunity: Relevance for Food Allergy. *Nutrients.* 2022; 14(2): 371. DOI: 10.3390/nu14020371.
23. El-Seify M.Y., Fouda E.M., Nabih E.S. Serum level of soluble receptor for advanced glycationend products in asthmatic children and its correlation to severity and pulmonary functions. *Clin. Lab.* 2014; 60(6): 957–62. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.130418.
24. Glycoscience: biology and medicine. Naoyuki Taniguchi, Tamao Endo, Gerald W. Hart et al. Springer Tokyo, Heidelberg, New York, Dordrecht, London; 2015. DOI: 10.1007/978-4-431-54841-6.
25. Hudson B.I., Lippman M.E. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. *Annu Rev Med.* 2018; 69: 349–64. DOI: 10.1146/annurev-med-041316-085215.
26. Kim H.J., Jeong M.S., Jang S.B. Molecular Characteristics of RAGE and Advances in Small-Molecule Inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(13): 6904. DOI: 10.3390/ijms22136904.
27. Lyu Y., Zhao H., Ye Y. et al. Decreased soluble RAGE in neutrophilic asthma is correlated with disease severity and RAGE G82S variants. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17(3): 4131–7. DOI: 10.3892/mmr.2017.8302.
28. Magnier J., Julian V., Sapin V. et al. Soluble Receptor of Advanced Glycation End-Products (sRAGE) in Pediatric Asthma: A Prospective Study in 68 Children Aged 7 Years. *Appl. Sci.* 2022; 12: 5926. DOI: org/10.3390/app12125926.
29. Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M. et al. The receptor for advanced glycationend products is a central mediator of asthma pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 2012; 181(4): 1215–25. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031.
30. Perkins T.N., Donnell M.L., Oury T.D. The axis of the receptor for advanced glycation endproducts in asthma and allergic airway disease. *Allergy.* 2021; 76(5): 1350–66. DOI: 10.1111/all.14600.
31. Prasad K. Low levels of serum soluble receptors for advanced glycation end products, biomarkers for disease state: myth or reality. *Int. J. Angiol.* 2014; 23(1): 11–6. DOI: 10.1055/s-0033-1363423.
32. Singh H., Agrawal D.K. Therapeutic potential of targeting the receptor for advanced glycation end products (RAGE) by small molecule inhibitors. *Drug. Dev. Res.* 2022; 83(6): 1257–69. DOI: 10.1002/ddr.21971.
33. Sukkar M.B., Wood L.G., Tooze M. et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39(3): 721–9. DOI: 10.1183/09031936.00022011.
34. Tereshchenko S., Smolnikova M., Belenjuk V., Novitsky I. Soluble receptor for advanced glycationend products (sRAGE) in asthmatic children as a new marker of the disease control. *Eur. Respir. J.* 2021; 58: PA3076. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3076.
35. Watanabe T., Asai K., Fujimoto H. et al. Increased levels of HMGB-1 and endogenous secretory RAGE in induced sputum from asthmatic patients. *Respir. Med.* 2011; 105(4): 519–25. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.016.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.15.23.007

УДК 579.841.51+616.329-008.63-036-037

ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI* И ПАТОЛОГИЯ ПИЩЕВОДА

© Наталья Владимировна Барышникова^{1, 2, 3}, Юлия Евгеньевна Замятина¹,
Елена Владимировна Невская⁴

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

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

³ Институт экспериментальной медицины. 190000, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12А

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Контактная информация: Наталья Владимировна Барышникова — к.м.н., доцент, младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru
ORCID: 0000-0001-7429-0336 eLIBRARY ID: 53864370 SPIN: 9177-7198

Для цитирования: Барышникова Н.В., Замятина Ю.Е., Невская Е.В. Инфекция *Helicobacter pylori* и патология пищевода // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 82–93. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.15.23.007>

Поступила: 13.07.2023

Одобрена: 25.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) — самая известная грамотрицательная спиралевидная бактерия, которая инфицирует слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки и является этиологическим фактором развития хронического гастрита, дуоденита, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, а также злокачественных образований желудка. В ряде исследований показано, что слизистая оболочка пищевода может являться дополнительным резервуаром инфекции: частота встречаемости *H. pylori* в нижних отделах пищевода колеблется от 20 до 70%. Однако связь персистенции этого микроорганизма и патологии пищевода является сложным вопросом, а также предметом дискуссий из-за противоречивых результатов. В данном обзоре представлен анализ данных литературы о возможных механизмах влияния *H. pylori* на развитие заболеваний пищевода, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пищевод Барретта и рак пищевода, а также описаны риски развития патологии пищевода после эрадикации *H. pylori*. Обращает на себя внимание, что большинство авторов отмечают более низкую частоту встречаемости *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ, чем в общей популяции. Метаанализ 84 717 случаев пищевода Барретта показал, что *H. pylori* снижает риск развития пищевода Барретта, а метаанализ с участием 345 886 пациентов не выявил существенной разницы в распространенности *H. pylori* у пациентов с аденокарциномой пищевода и пациентов контрольной группы. Можно предположить, что персистенция инфекции в разных частях верхних отделов пищеварительного тракта запускает разные патогенетические механизмы, в результате чего наличие микроба в желудке становится протективным фактором в развитии заболеваний пищевода, а персистенция *H. pylori* в пищеводе, наоборот, потенцирует развитие его патологии. В то же время учащение встречаемости и ухудшение течения патологии пищевода после успешной эрадикации микроорганизма может быть следствием транслокации возбудителя в слизистую оболочку пищевода. Кроме того, в условиях персистенции *H. pylori* развивается атрофия слизистой оболочки желудка, что может косвенно в результате снижения кислотности уменьшить агрессивное воздействие желудочного сока на слизистую оболочку пищевода у пациентов с ГЭРБ. Вопрос об инфицировании *H. pylori* слизистой оболочки пищевода также требует дальнейшего изучения для более полного понимания механизмов развития патологии этого органа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Helicobacter pylori*; пищевод; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; пищевод Барретта; эрадикация *Helicobacter pylori*.

HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND ESOPHAGEAL PATHOLOGY

© Natalia V. Baryshnikova^{1, 2, 3}, Yuliya E. Zamyatina¹, Yelena V. Nevskaya⁴

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

³ Institute of Experimental Medicine. Academician Pavlov st., 12, Saint Petersburg, Russian Federation, 197376

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015; Piskarevskiy pr. 47, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067

Contact information: Natalia V. Baryshnikova — Candidate of Medical Sciences, science employer of laboratory of medico-social pediatric problems. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-7429-0336
eLIBRARY ID: 53864370 SPIN: 9177-7198

For citation: Baryshnikova NV, Zamyatina YuE, Nevskaya YeV. *Helicobacter pylori* infection and esophageal pathology. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):82-93. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.15.23.007>

Received: 13.07.2023

Revised: 25.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is the most well-known gram-negative spiral-shaped bacterium that infects the mucous membrane of the stomach and duodenum and is an etiological factor in the development of chronic gastritis, duodenitis, gastric ulcer or duodenal ulcer as well as stomach malignancies. According to some studies, the mucous membrane of the esophagus can be an additional reservoir for the infection: the incidence of *H. pylori* in the lower esophagus ranges from 20 to 70%. However, the relationship between the persistence of this microorganism and the pathology of the esophagus is a complex issue as well as a subject of discussion due to contradicting results. This review presents an analysis of the literature on possible mechanisms of *H. pylori* influence on the development of esophageal diseases, such as gastroesophageal reflux disease (GERD), Barrett's esophagus and esophageal cancer. The review also describes the risks of developing esophageal pathology after *H. pylori* eradication. It is noteworthy that most authors note a lower incidence of *H. pylori* in patients with GERD than in the general population. A meta-analysis of 84 717 cases of Barrett's esophagus has shown that *H. pylori* reduces the risk of developing Barrett's esophagus, and a meta-analysis involving 345 886 patients has not revealed a significant difference in the prevalence of *H. pylori* in patients with esophageal adenocarcinoma and control group patients. It can be assumed that the persistence of infection in different parts of the upper digestive tract triggers different pathogenetic mechanisms; as a result, the presence of a microbe in the stomach becomes a protective factor in the development of esophageal diseases, and *H. pylori* invasion in the esophagus, on the contrary, potentiates the development of its pathology. On the other hand, an increase in the occurrence and deterioration of the esophageal pathology after successful eradication of the microorganism may be a consequence of translocation of the pathogen into the mucous membrane of the esophagus. In addition, under the conditions of *H. pylori* persistence, atrophy of the gastric mucosa develops, which can indirectly due to a decrease in acidity reduce the aggressive effect of gastric juice on the esophageal mucosa in patients with GERD. The problem of *H. pylori* invasion of the esophageal mucosa also requires further study for a more comprehensive understanding of the mechanisms of this pathology.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*; esophagus; gastroesophageal reflux disease; Barretta esophagus; eradication of *Helicobacter pylori*.

ВВЕДЕНИЕ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) — один из самых популярных микроорганизмов в мире. Эта популярность легко объяснима, ведь открытие патогенетической роли *H. pylori* в развитии хронического гастрита и других за-

болеваний гастродуоденальной зоны послужило основой для разработки принципиально нового подхода к диагностике и лечению заболеваний органов пищеварения. После подтверждения инфекционной теории развития таких заболеваний желудочно-кишечного тракта, как хронический гастродуоденит и

язвенная болезнь, интерес к этой инфекции проявили ученые многих стран. Проблема *H. pylori*-ассоциированных заболеваний вышла далеко за пределы гастродуоденальной зоны. Существует множество научных исследований, в которых установлена роль *H. pylori* в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, заболеваний крови и др. [1]. Это так называемые внежелудочные проявления, механизмы развития которых могут быть связаны с системными (воспалительным, аутоиммунным) эффектами персистенции инфекции. Однако в первую очередь *H. pylori* все-таки инфекция желудочно-кишечного тракта, и большинство исследований посвящено изучению ее роли в развитии патологии пищеварительной трубки, в частности патологии пищевода. В данном случае пищевод можно рассматривать как нетипичную экологическую нишу для *H. pylori* [2, 3]. Анализ микробиома дистального отдела пищевода можно рассматривать как актуальный подход для определения здорового и больного пищевода с *H. pylori* или без него [4].

ПИЩЕВОД КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ РЕЗЕРВУАР ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

В исследовании Cellini и соавт. (2001) продемонстрировано, что *H. pylori* может колонизировать различные отделы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта от пищевода до прямой кишки мышей Balb/C. В этой мышинной модели была обнаружена высокая концентрация *H. pylori* в пищеводе, что позволяет предположить, что последний является возможным резервуаром для заражения и передачи инфекции [2]. При иммуногистохимическом исследовании выявлено присутствие *H. pylori* в 15,8% образцов слизистой оболочки пищевода [5]. Исследования связи между инфекцией *H. pylori* и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) показали, что этот микроорганизм способен колонизировать дистальные отделы пищевода [6], а распространенность инфекции *H. pylori* в нижних отделах пищевода колеблется от 20 до 70% [7, 8]. Бактерии потенциально могут усугублять повреждение слизистой оболочки пищевода [9, 10], тяжелое повреждение которой может быть результатом колонизации *H. pylori* [7]. Формирование пищевода Барретта, т.е. метаплазии эпителия пищевода, является предпосылкой для колонизации *H. pylori* [6].

HELICOBACTER PYLORI И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

H. pylori-ассоциированная патология гастродуоденальной зоны и ГЭРБ являются частыми причинами органических изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта с широким спектром клинических проявлений. Патогенетическими основами ГЭРБ являются недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, а также замедление эвакуации содержимого желудка и гиперсекреция соляной кислоты, которая может быть следствием инфицирования *H. pylori* [11]. Изучение особенностей течения ГЭРБ у пациентов с различным *H. pylori*-статусом является актуальной медицинской задачей.

Большинство авторов сообщают о более низкой распространенности инфекции *H. pylori* у пациентов, страдающих ГЭРБ [12–14]. В систематическом обзоре 26 исследований с участием 2112 пациентов с ГЭРБ и 2010 обследуемых контрольной группы (не имели диагноза ГЭРБ и характерных жалоб) было выявлено, что 851 (40,3%) пациент был инфицирован *H. pylori*, при этом в различных исследованиях распространенность инфекции варьировала от 16 до 88%, тогда как в группе контроля средняя частота встречаемости инфекции достигала 50,2% (минимум 5%, максимум 82%) [12]. В метаанализе, включившем в себя 20 работ, было показано, что инфицированность *H. pylori* среди пациентов с ГЭРБ ниже, чем в контрольной популяции: средняя распространенность инфекции *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ составила 38,2% (диапазон 20,0–82,0%), а в группе сравнения — 49,5% (29,0–75,6%). [15]. Активно обсуждается протективная роль инфекции *H. pylori* в отношении ГЭРБ. В ряде работ обнаружено, что более вирулентные штаммы микроорганизма менее распространены или даже отсутствуют при тяжелых формах ГЭРБ [16]. С патогенетической точки зрения отрицательную связь между инфекцией *H. pylori* и ГЭРБ можно объяснить несколькими механизмами: повышенная продукция гастрина при антральном *H. pylori*-ассоциированном гастрите может способствовать повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера; инфицирование высоковирулентными CagA(+) и VacAs1(+) штаммами *H. pylori* может привести к формированию атрофического пангастрита с гипохлоргидрией или ахлоргидрией, что способствует регрессу риска ГЭРБ, в том

числе осложненных форм [17]. В то же время при антральном гастрите *H. pylori* может провоцировать повышение секреции соляной кислоты в желудке с последующим развитием симптомов ГЭРБ [18].

В 2016 г. Научным обществом гастроэнтерологов России были утверждены «VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний», где также уделяется внимание вопросу о взаимосвязи ГЭРБ с инфекцией *H. pylori* и особенностям проведения антихеликобактерной терапии у данной категории пациентов. Согласно данным рекомендациям, частота встречаемости *H. pylori* у больных ГЭРБ ниже, чем в популяции; наличие *H. pylori* не влияет на тяжесть симптомов, частоту рецидивов и эффективность лечения ГЭРБ, а антихеликобактерная терапия не усугубляет существующую ГЭРБ и не влияет на эффективность ее лечения. Однако больным ГЭРБ, нуждающимся в длительной антисекреторной терапии, необходимо провести диагностику *H. pylori*, при выявлении — провести эрадикацию с целью уменьшения выраженности гастрита и предотвращения его трансформации в атрофический гастрит, уменьшения вероятности развития метапластических процессов и предупреждения развития рака желудка [19].

В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации сказано, что «нет необходимости определения инфекции *H. pylori* и, тем более, ее эрадикации при ГЭРБ. Однако следует определить наличие данной инфекции и провести ее эрадикацию при назначении терапии ИПП на длительный срок» [20, 21].

HELICOBACTER PYLORI И ПИЩЕВОД БАРРЕТТА

Кардия — это область, где как *H. pylori*, так и ГЭРБ проявляют свой повреждающий потенциал, вызывая воспаление и его последствия, такие как кишечная метаплазия. В то время как роль кишечной метаплазии (пищевод Барретта) в контексте ГЭРБ хорошо известна как фактор риска развития неоплазии, роль кишечной метаплазии в кардии в контексте инфекции *H. pylori* неясна [11].

В систематическом обзоре М. Zamani и соавт. (2021), упомянутом в VI Маастрихтском консенсусе, на основании девяти перечисленных исследований у пациентов с осложнениями ГЭРБ не было обнаружено значимой связи между инфекцией *H. pylori*

и пищеводом Барретта как эндоскопически диагностированным, так и гистологически подтвержденным [22].

Метаанализ 46 исследований показал, что распространенность инфекции *H. pylori*, особенно CagA(+) штаммов, и наличие пищевода Барретта обратно пропорционально связаны [23]. Обращало на себя внимание, что риск инфицирования *H. pylori* у пациентов с длинным сегментом (кишечная метаплазия неполного типа протяженностью более 3 см проксимальней гастроэзофагеального соединения) пищевода Барретта был значительно ниже, чем в контрольной группе, тогда как у пациентов с коротким сегментом пищевода Барретта не было выявлено существенной разницы в распространенности *H. pylori* при сравнении с группой контроля [23].

Метаанализ 72 исследований (84 717 случаев пищевода Барретта и 390 749 контрольных случаев) показал, что *H. pylori* снижает риск развития пищевода Барретта, что справедливо для популяций в Азии, Австралии, Европе и Северной Америке. Риск был значительно снижен как для диспластического пищевода Барретта, так и для недиспластического пищевода Барретта [24].

HELICOBACTER PYLORI И РАК ПИЩЕВОДА

Согласно эпидемиологическим моделям, снижение частоты аденокарциномы желудка сопряжено со снижением инфицированности *H. pylori* [25]. Однако по мере уменьшения частоты встречаемости инфекции отмечается рост распространенности ГЭРБ, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [25]. Метаанализ 35 исследований, в которых приняли участие 345 886 пациентов, показал отсутствие значимой корреляции между инфекцией *H. pylori* и плоскоклеточным раком пищевода в общей популяции и наличие значимой положительной корреляции между ними в популяции Ближнего Востока. Не было также выявлено существенной разницы в распространенности *H. pylori* между группой наблюдения и контрольной группой при аденокарциноме пищевода [26]. В ряде исследований установлено, что персистенция CagA(+) штаммов сопряжена с меньшей распространенностью аденокарциномы пищевода [27]. Носительство *H. pylori* связано со снижением нестабильности генома у лиц с пищеводом Барретта, что снижает риск последующей малигнизации [28]. В то же время некоторые авторы выдвигают гипотезы, что

инфекция *H. pylori* является основной причиной рака пищевода [29].

РИСК РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВОДА ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

В некоторых исследованиях сообщалось об увеличении выработки кислоты после эрадикации *H. pylori* и индукции ГЭРБ у подгруппы пациентов с атрофическим гастритом [30, 31]. При этом обращало на себя внимание, что у этих пациентов ранее уже обнаруживались нарушения антирефлюксного барьера [30, 31]. В ряде других исследований показано, что эрадикация *H. pylori* не приводила к изменениям в характере дуодено-гастроэзофагеального рефлюкса [32] и статус *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ не влиял на степень воздействия кислоты на пищевод [33]. Анализ крупных клинических исследований, проведенных у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка, показал отсутствие увеличения частоты встречаемости ГЭРБ после успешной эрадикации *H. pylori* [34, 35]. Метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований показал, что распространенность гастроэзофагеального рефлюкса была значительно выше у пациентов после эрадикации *H. pylori* по сравнению с пациентами, не прошедшими ее; при этом не было выявлено существенных различий в отношении развития изжоги, боли в эпигастриальной области или тошноты между пациентами с *H. pylori* и без нее [36]. В положениях VI Маастрихтского соглашения отмечено, что после эрадикации *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки имеет место увеличение случаев легкого рефлюкс-эзофагита [37], а увеличения частоты встречаемости аденокарциномы пищевода в отсутствие или после лечения инфекции *H. pylori* не наблюдается [38, 39]. По данным метаанализа сообщается о слабой связи инфекции *H. pylori* со снижением симптомов гастроэзофагеального рефлюкса и слабой отрицательной связи с легким эзофагитом [40]. Исходя из вышеперечисленного, риск развития ГЭРБ после успешной эрадикации представляется низким и, если вообще существует, ограничивается пациентами с атрофическим гастритом, язвенной болезнью и недостаточностью кардии, у которых после элиминации возбудителя секреция кислоты восстанавливается или увеличивается.

Несмотря на рекомендации VI Маастрихтского соглашения об обязательной эради-

кации *H. pylori* всем пациентам, у которых выявлен микроорганизм, некоторые исследователи ставят под сомнение необходимость проведения эрадикации всем пациентам с ГЭРБ. Согласно результатам исследования, в котором принимали участие 61 пациент с раком кардии, 173 пациента со злокачественными образованиями других отделов желудка и 234 здоровых добровольца, авторы отметили, что инфекция *H. pylori* значительно повышает риск развития рака желудка с локализацией в нижних отделах, но снижает риск развития рака кардии, и пришли к выводу о дифференцированном подходе в вопросах проведения антихеликобактерной терапии [41].

Таким образом, несмотря на неоднозначные мнения ученых о влиянии инфекции *H. pylori* на проявления ГЭРБ, следует отметить, что присутствие этой инфекции не выступает в качестве причины заболевания и не влияет на тяжесть течения ГЭРБ после проведения эрадикационной терапии. В решении вопроса об обязательном проведении антихеликобактерной терапии у данной категории пациентов необходимо руководствоваться положениями и рекомендациями VI Маастрихтского соглашения, а также рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Научного общества гастроэнтерологов России.

В широкомасштабном исследовании с участием 81 919 человек не подтверждена гипотеза о постепенном повышении риска развития пищевода Барретта или аденокарциномы пищевода с течением времени после эрадикации *H. pylori*, также четкой связи с плоскоклеточным раком пищевода обнаружено не было [42].

***HELICOBACTER PYLORI* И НПВП-ЭЗОФАГОГАСТРОПАТИЯ**

НПВП-эзофагогастропатия — поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, развивающееся вследствие местного и системного негативного влияния нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и характеризующееся развитием эрозий и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, является наиболее известной и хорошо изученной лекарственной патологией пищеварительной системы.

Подавляющее большинство эпизодов серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, возникающих на фоне приема НПВП, отмечаются у больных с факторами риска. Важнейшими среди них считаются: пожилой возраст (старше 65 лет),

язвенный анамнез, прием высоких доз НПВП или одновременный прием нескольких препаратов этой группы, тяжелые сопутствующие заболевания, такие как застойная сердечная недостаточность и т.д., сопутствующий прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов и низких доз аспирина. К дополнительным факторам риска относят наличие ревматоидного артрита, женский пол, курение, прием алкоголя, а также инфекцию *H. pylori* [43, 44].

Вопрос о влиянии инфекции *H. pylori* на возникновение и течение НПВП-индуцированных повреждений пищевода на сегодняшний день не изучен. Можно предположить, что характер взаимосвязи *H. pylori*, прием НПВП и возникновение эзофагита аналогично взаимодействию ГЭРБ и *H. pylori*. Вместе с тем, учитывая определенное контактное повреждающее действие НПВП на слизистую оболочку пищевода, возможно более частое развитие эрозивно-язвенных эзофагитов. К сожалению, литературные публикации, посвященные изучению НПВП-ассоциированных поражений пищевода, в отечественной и зарубежной медицинской литературе немногочисленны, и вопрос о взаимовлиянии приема НПВП и инфекции *H. pylori* на развитие НПВП-индуцированных повреждений пищевода требует дальнейшего изучения [45].

ПОСТУЛАТЫ КИОТСКОГО МЕЖДУНАРОДНОГО КОНSENSУСА ПО АНАТОМИИ, ПАТОФИЗИОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОМУ ЗНАЧЕНИЮ ЖЕЛУДОЧНО-ПИЩЕВОДНОГО ПЕРЕХОДА, ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К *HELICOBACTER PYLORI*

В данном консенсусе указано, что у пациентов, инфицированных *H. pylori*, атрофические изменения чаще всего распространяются в слизистой оболочке проксимального отдела тела желудка, но в некоторых случаях также распространяются от слизистой оболочки желудочно-пищеводного перехода к дистальной части пищевода [46]. В этом консенсусе говорится также, что колонизация *H. pylori* слизистой оболочки пищевода коррелирует с его воспалительными изменениями [47], однако воспаление в пищеводе возникает даже в отсутствие данной инфекции и связано собственным течением ГЭРБ [11]. Кроме того, в развитие воспалительного процесса в пищеводе может быть вовлечена и микробиота пищевода, отличная от *H. pylori* [48–50]. Поскольку грамотная микробиота преобладает при рефлюкс-эзофагите и пищеводе Барретта, липополисахарид, полученный из них, может опосредованно влиять на воспа-

ление и метаплазию посредством активации Toll-подобных рецепторов в эпителии пищевода и желудка [51]. В Утверждении 19 консенсуса подчеркнуто, что соляная кислота желудка, пепсин, желчь, нитрозативный окислительный стресс и *H. pylori* связаны с развитием кишечной метаплазии желудочно-пищеводного перехода [52]. При этом выявлено, что у пациентов с инфекцией *H. pylori*, но без гастроэзофагеального рефлюкса, хроническое воспаление, вызванное *H. pylori*, может быть основным причинным фактором кишечной метаплазии желудочно-пищеводного перехода [53, 54]. В то же время в Утверждении 26 говорится, что рак, возникающий в желудочно-пищеводном переходе, имеет смешанную этиологию и должен классифицироваться отдельно от раковых заболеваний, возникающих в остальной части желудка, которые в значительной степени обусловлены инфекцией *H. pylori*. Для рака этой локализации, помимо инфекционного фактора, определены две разные группы причин: с одной стороны — гиперсекреция соляной кислоты и рефлюкс-эзофагит, а с другой стороны — гипосекреция соляной кислоты и прогрессирующая атрофия желудка. При этом у подгруппы пациентов с аденокарциномами Зиверта II типа сохранялась гиперсекреция кислоты, несмотря на инфекцию *H. pylori* [55]. Способность *H. pylori* инфицировать метапластическую слизистую оболочку пищевода свидетельствует о том, что гипотеза о защитной роли этой инфекции при развитии пищевода Барретта является слишком упрощенной [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоречивость данных о связи между различными патологиями пищевода (ГЭРБ, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода) и инфекцией *H. pylori* может объясняться тем, что персистенция инфекции в разных частях верхних отделов пищеварительного тракта запускает разные патогенетические механизмы, в результате чего наличие микроба в желудке уменьшает риск заболеваний пищевода, а персистенция *H. pylori* в пищеводе, наоборот, потенцирует развитие его патологии [56]. В то же время увеличение встречаемости и ухудшение течения патологии пищевода после успешной эрадикации микроорганизма может быть следствием транслокации возбудителя в слизистую оболочку пищевода. Кроме того, в условиях персистенции *H. pylori* развивается атрофия слизистой

оболочки желудка, что может косвенно в результате снижения кислотности уменьшить агрессивное воздействие желудочного сока на слизистую оболочку пищевода у пациентов с ГЭРБ. Вопрос об инфицировании *H. pylori* слизистой оболочки пищевода также требует дальнейшего изучения для более полного понимания механизмов развития патологии этого органа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007; 56(6): 772–81. DOI: 10.1136/gut.2006.101634. Epub 2006 Dec 14. PMID: 17170018; PMCID: PMC1954853.
2. Cellini L., Marzio L., Ferrero G. et al. Transmission of *Helicobacter pylori* in an animal model. *Dig Dis Sci*. 2001; 46(1): 62–8. DOI: 10.1023/a:1005605724271. PMID: 11270795
3. Bürgers R., Schneider-Brachert W., Reischl U. et al. *Helicobacter pylori* in human oral cavity and stomach. *Eur J Oral Sci*. 2008; 116(4): 297–304. DOI: 10.1111/j.1600-0722.2008.00543.x. PMID: 18705796
4. Yang L., Lu X., Nossa C.W. et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology*. 2009; 137(2): 588–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19394334; PMCID: PMC2963147.
5. Cellini L., Grande R., Artese L., Marzio L. Detection of *Helicobacter pylori* in saliva and esophagus. *New Microbiol*. 2010; 33(4): 351–7. PMID: 21213594.
6. Chu Y.X., Wang W.H., Dai Y. et al. Esophageal *Helicobacter pylori* colonization aggravates esophageal injury caused by reflux. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(42): 15715–26. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15715. PMID: 25400455; PMCID: PMC4229536.
7. Henihan R.D., Stuart R.C., Nolan N. et al. Barrett's esophagus and the presence of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 542–6.
8. Contreras M., Salazar V., García-Amado M.A. et al. High frequency of *Helicobacter pylori* in the esophageal mucosa of dyspeptic patients and its possible association with histopathological alterations. *Int J Infect Dis*. 2012; 16: e364–70.
9. Liu F.X., Wang W.H., Wang J. et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma formation in a rat model of chronic gastroesophageal reflux. *Helicobacter*. 2011; 16: 66–77.
10. Гурова М.М., Купреенко В.В. Клинико-функциональные особенности состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хроническими гастродуоденитами через 3 и 6 месяцев после проведения эрадикационной терапии. *Педиатр*. 2019; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26.
11. Malfertheiner P., Peitz U. The interplay between *Helicobacter pylori*, gastro-oesophageal reflux disease, and intestinal metaplasia. *Gut*. 2005; 54(Suppl 1): i13–20. DOI: 10.1136/gut.2004.041533. PMID: 15711003; PMCID: PMC1867793
12. O'Connor H.J. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13(2): 117–27. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00460.x. PMID: 10102940.
13. Гурова М.М., Куприенко В.В. Особенности лабораторной и инструментальной оценки состояния верхних отделов пищеварительной системы у детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией. *Медицина: теория и практика*. 2019; 4(3): 183–9.
14. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Неинвазивная диагностика инфекции *Helicobacter pylori*. *Университетский терапевтический вестник*. 2020; 2(1): 17–22.
15. Raghunath A., Hungin A.P., Wooff D., Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ*. 2003; 326(7392): 737.
16. Vicari J.J., Peek R.M., Falk G.W. et al. The seroprevalence of *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains in

- the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1998; 115: 50–7.
17. Kandulski A., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30(4): 402–7.
 18. Kamada T., Haruma K., Kawaguchi H. et al. The association between antral G and D cells and mucosal inflammation, atrophy, and *Helicobacter pylori* infection in subjects with normal mucosa, chronic gastritis, and duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93(5): 748–52.
 19. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и соавт. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 138(2): 3–21.
 20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
 21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулхаков Р.А. и соавт. Инфекция *Helicobacter pylori* при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы. Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 22 марта 2018 г. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2018; 28(3): 26–32.
 22. Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Hasanpour A.H., et al. Systematic review with meta-analysis: association of *Helicobacter pylori* infection with gastro-oesophageal reflux and its complications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 54: 988–98.
 23. Du Y.L., Duan R.Q., Duan L.P. *Helicobacter pylori* infection is associated with reduced risk of Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21(1): 459. DOI: 10.1186/s12876-021-02036-5. PMID: 34876031; PMCID: PMC8650239
 24. Eröss B., Farkas N., Vincze Á. et al. *Helicobacter pylori* infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter*. 2018; 23(4): e12504. DOI: 10.1111/hel.12504. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29938864; PMCID: PMC6055671.
 25. Konturek P.C., Konturek S.J., Brzozowski T. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57 (Suppl 3): 51–65.
 26. Gao H., Li L., Zhang C. et al. Systematic Review with Meta-analysis: Association of *Helicobacter pylori* Infection with Esophageal Cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2019; 2019: 1953497. DOI: 10.1155/2019/1953497. PMID: 31871444; PMCID: PMC6913313.
 27. Chow W.H., Blaser M.J., Blot W.J. et al. An inverse relation between *cagA*+strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 588–90.
 28. Gall A., Fero J., McCoy C. et al. Bacterial Composition of the Human Upper Gastrointestinal Tract Microbiome Is Dynamic and Associated with Genomic Instability in a Barrett's Esophagus Cohort. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0129055. DOI: 10.1371/journal.pone.0129055. PMID: 26076489; PMCID: PMC4468150.
 29. Tomasello G., Giordano F., Mazzola M. et al. *Helicobacter pylori* and Barretts esophagus: a protective factor or a real cause? *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017; 31(1): 9–15. PMID: 28337865.
 30. Haruma K., Mihara M., Okamoto E. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus evaluation of 24-h pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13: 155–62.
 31. Koike T., Ohara S., Sekine H. et al. Increased gastric acid secretion after *Helicobacter pylori* eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15: 813–20.
 32. Manifold D.K., Anggiansah A., Rowe I. et al. Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13: 535–9.
 33. Zentilin P., Iiritano E., Vignale C. et al. *Helicobacter pylori* infection is not involved in the pathogenesis of either erosive or non-erosive gastro oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 1057–64.
 34. Laine L., Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 2992–7.
 35. Malfertheiner P., Dent J., Zeijlon L. et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease — results from a randomized trial programme. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16: 1431–42.
 36. Mou W.L., Feng M.Y., Hu L.H. Eradication of *Helicobacter Pylori* Infections and GERD: A systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol*. 2020; 31(12): 853–9. DOI: 10.5152/tjg.2020.19699. PMID: 33625997; PMCID: PMC7928256.
 37. Labenz J., Blum A.L., Bayerdörffer E. et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1997; 112(5): 1442–7. DOI: 10.1016/s0016-5085(97)70024-6. PMID: 9136820.
 38. Kumar S., Metz D.C., Ginsberg G.G. et al. Oesophageal and proximal gastric adenocarcinomas are rare after detection of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51(8): 781–8. DOI: 10.1111/apt.15677. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32133681; PMCID: PMC8063492.

39. Doorakkers E., Lagergren J., Santoni G. et al. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Helicobacter*. 2020; 25(3): e12688. DOI: 10.1111/hel.12688. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32175626.
40. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al. European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; gut.jnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gut.jnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925.
41. Kamangar F., Dawsey S.M., Blaser M.J. et al. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with Helicobacter pylori seropositivity. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(20): 1445–52. DOI: 10.1093/jnci/djj393. PMID: 17047193.
42. Doorakkers E., Lagergren J., Santoni G. et al. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Helicobacter*. 2020; 25(3): e12688. DOI: 10.1111/hel.12688. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32175626.
43. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. *Русский медицинский журнал*. 2006; 15: 1073–8.
44. Venerito M., Wex T., Malfertheiner P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastroduodenal Bleeding: Risk Factors and Prevention Strategies. *Pharmaceuticals*. 2010; 3: 2225–37.
45. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция Helicobacter pylori в клинической практике. Монография. СПб.: ИнформМед; 2011.
46. Tatsuta M., Iishi H., Ichii M. et al. Chromoendoscopic observations on extension and development of fundal gastritis and intestinal metaplasia. *Gastroenterology*. 1985; 88(1 Pt 1): 70–4. DOI: 10.1016/s0016-5085(85)80134-7. PMID: 3964773.
47. Contreras M., Salazar V., García-Amado M.A. et al. High frequency of Helicobacter pylori in the esophageal mucosa of dyspeptic patients and its possible association with histopathological alterations. *Int J Infect Dis*. 2012; 16(5): e364–70. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.01.007. Epub 2012 Mar 3. PMID: 22390843.
48. Yang L., Lu X., Nossa C.W. et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology*. 2009; 137(2): 588–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19394334; PMID: PMC2963147
49. Liu N., Ando T., Ishiguro K. et al. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 130. DOI: 10.1186/1471-2334-13-130. PMID: 23496929; PMID: PMC3599685
50. Snider E.J., Compres G., Freedberg D.E. et al. Alterations to the Esophageal Microbiome Associated with Progression from Barrett's Esophagus to Esophageal Adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019; 28(10): 1687–93. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0008. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31466948; PMID: PMC6774849.
51. Nadatani Y., Huo X., Zhang X. et al. NOD-Like Receptor Protein 3 Inflammasome Priming and Activation in Barrett's Epithelial Cells. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016; 2(4): 439–53. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.03.006. PMID: 27777967; PMID: PMC5042564.
52. Sugano K., Spechler S.J., El-Omar E.M. et al. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastroesophageal junction. *Gut*. 2022; 71(8): 1488–1514. DOI: 10.1136/gut.jnl-2022-327281. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35725291; PMID: PMC9279854.
53. Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M. et al. Helicobacter pylori infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(2): 302–11. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05462.x. PMID: 11866266
54. Xie S., Wang S., Xue L. et al. Helicobacter pylori Is Associated With Precancerous and Cancerous Lesions of the Gastric Cardia Mucosa: Results of a Large Population-Based Study in China. *Front Oncol*. 2020; 10: 205. DOI: 10.3389/fonc.2020.00205. PMID: 32195175; PMID: PMC7063085.
55. Inomata Y., Koike T., Ohara S. et al. Preservation of gastric acid secretion may be important for the development of gastroesophageal junction adenocarcinoma in Japanese people, irrespective of the H. pylori infection status. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(5): 926–33. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00497.x. PMID: 16573782.
56. Андреев Д.Н., Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и инфекция Helicobacter pylori. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 142 (6): 105–11.

REFERENCES

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007; 56(6): 772–81. DOI: 10.1136/gut.2006.101634. Epub 2006 Dec 14. PMID: 17170018; PMID: PMC1954853.
2. Cellini L., Marzio L., Ferrero G. et al. Transmission of Helicobacter pylori in an animal model. *Dig Dis Sci*. 2001; 46(1): 62–8. DOI: 10.1023/a:1005605724271. PMID: 11270795
3. Bürgers R., Schneider-Brachert W., Reischl U. et al. Helicobacter pylori in human oral cavity and stomach. *Eur J Oral Sci*. 2008; 116(4): 297–304. DOI: 10.1111/j.1600-0722.2008.00543.x. PMID: 18705796

4. Yang L., Lu X., Nossa C.W. et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology*. 2009; 137(2): 588–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19394334; PMCID: PMC2963147.
5. Cellini L., Grande R., Artese L., Marzio L. Detection of *Helicobacter pylori* in saliva and esophagus. *New Microbiol*. 2010; 33(4): 351–7. PMID: 21213594.
6. Chu Y.X., Wang W.H., Dai Y. et al. Esophageal *Helicobacter pylori* colonization aggravates esophageal injury caused by reflux. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(42): 15715–26. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15715. PMID: 25400455; PMCID: PMC4229536.
7. Henihan R.D., Stuart R.C., Nolan N. et al. Barrett's esophagus and the presence of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 542–6.
8. Contreras M., Salazar V., García-Amado M.A. et al. High frequency of *Helicobacter pylori* in the esophageal mucosa of dyspeptic patients and its possible association with histopathological alterations. *Int J Infect Dis*. 2012; 16: e364–70.
9. Liu F.X., Wang W.H., Wang J. et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma formation in a rat model of chronic gastroesophageal reflux. *Helicobacter*. 2011; 16: 66–77.
10. Gurova M.M., Kupreyenko V.V. Kliniko-funktsional'nyye osobennosti sostoyaniya verkhnikh otdelov zheludочно-kishechnogo trakta u detey s khronicheskimi gastroduodenitami cherez 3 i 6 mesyatsev posle provedeniya eradikatsionnoy terapii. [Clinical and functional features of the condition of the upper gastrointestinal tract in children with chronic gastro-duodenitis 3 and 6 months after eradication therapy]. *Pediatr*. 2019; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26 (in Russian).
11. Malfertheiner P., Peitz U. The interplay between *Helicobacter pylori*, gastro-oesophageal reflux disease, and intestinal metaplasia. *Gut*. 2005; 54(Suppl 1): i13–20. DOI: 10.1136/gut.2004.041533. PMID: 15711003; PMCID: PMC1867793.
12. O'Connor H.J. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13(2): 117–27. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00460.x. PMID: 10102940.
13. Gurova M.M., Kupriyenko V.V. Osobennosti laboratornoy i instrumental'noy otsenki sostoyaniya verkhnikh otdelov pishchevaritel'noy sistemy u detey s khronicheskimi gastroduodenitami, assotsirovannymi s khelikobakternoy infektsiyey. [Features of laboratory and instrumental assessment of the condition of the upper digestive system in children with chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter pylori* infection]. *Meditssina: teoriya i praktika*. 2019; 4(3): 183–9. (in Russian).
14. Uspenskiy Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Neinvazivnaya diagnostika infektsii *Helicobacter pylori*. [Non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik*. 2020; 2(1): 17–22. (in Russian).
15. Raghunath A., Hungin A.P., Wooff D., Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ*. 2003; 326(7392): 737.
16. Vicari J.J., Peek R.M., Falk G.W. et al. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1998; 115: 50–7.
17. Kandulski A., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30(4): 402–7.
18. Kamada T., Haruma K., Kawaguchi H. et al. The association between antral G and D cells and mucosal inflammation, atrophy, and *Helicobacter pylori* infection in subjects with normal mucosa, chronic gastritis, and duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93(5): 748–52.
19. Lazebnik L.B., Tkachenko Ye.I., Abdulganiyeva D.I. i soavt. VI natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimykh i assotsirovannykh s *Helicobacter pylori* zabolevaniy (VI Moskovskiy soglasheniya). [VI national recommendations for the diagnosis and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow Agreements)]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 138(2): 3–21. (in Russian).
20. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. i soavt. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease]. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. (in Russian).
21. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulkhakov R.A. i soavt. Infektsiya *Helicobacter pylori* pri dlitel'noy terapii kislotozavisimykh zabolevaniy inhibitorami protonnoy pompy. [Helicobacter pylori infection during long-term therapy of acid-dependent diseases with proton pump inhibitors]. *Obzor literatury i rezolyutsiya Ekspertnogo soveta*, 22 marta 2018 g. *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. Koloproktol*. 2018; 28(3): 26–32. (in Russian).
22. Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Hasanpour A.H. et al. Systematic review with meta-analysis: association of *Helicobacter pylori* infection with gastro-oesophageal reflux and its complications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 54: 988–98.
23. Du Y.L., Duan R.Q., Duan L.P. *Helicobacter pylori* infection is associated with reduced risk of Barrett's

- esophagus: a meta-analysis and systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21(1): 459. DOI: 10.1186/s12876-021-02036-5. PMID: 34876031; PMCID: PMC8650239.
24. Erőss B., Farkas N., Vincze Á. et al. Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter.* 2018; 23(4): e12504. DOI: 10.1111/hel.12504. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29938864; PMCID: PMC6055671.
 25. Konturek P.C., Konturek S.J., Brzozowski T. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57 (Suppl 3): 51–65.
 26. Gao H., Li L., Zhang C. et al. Systematic Review with Meta-analysis: Association of Helicobacter pylori Infection with Esophageal Cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2019; 2019: 1953497. DOI: 10.1155/2019/1953497. PMID: 31871444; PMCID: PMC6913313.
 27. Chow W.H., Blaser M.J., Blot W.J., et al. An inverse relation between cagA+ strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 588–90.
 28. Gall A., Fero J., McCoy C. et al. Bacterial Composition of the Human Upper Gastrointestinal Tract Microbiome Is Dynamic and Associated with Genomic Instability in a Barrett's Esophagus Cohort. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0129055. DOI: 10.1371/journal.pone.0129055. PMID: 26076489; PMCID: PMC4468150.
 29. Tomasello G., Giordano F., Mazzola M. et al. Helicobacter pylori and Barretts esophagus: a protective factor or a real cause? *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017; 31(1): 9–15. PMID: 28337865.
 30. Haruma K., Mihara M., Okamoto E. et al. Eradication of Helicobacter pylori increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus evaluation of 24-h pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13: 155–62.
 31. Koike T., Ohara S., Sekine H. et al. Increased gastric acid secretion after Helicobacter pylori eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 813–20.
 32. Manifold D.K., Anggiansah A., Rowe I. et al. Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in Helicobacter pylori gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13: 535–9.
 33. Zentilin P., Iiritano E., Vignale C. et al. Helicobacter pylori infection is not involved in the pathogenesis of either erosive or non-erosive gastro oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 1057–64.
 34. Laine L., Sugg J. Effect of Helicobacter pylori eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2992–7.
 35. Malfertheiner P., Dent J., Zeijlon L. et al. Impact of Helicobacter pylori eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease — results from a randomized trial programme. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 1431–42.
 36. Mou W.L., Feng M.Y., Hu L.H. Eradication of Helicobacter Pylori Infections and GERD: A systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2020; 31(12): 853–9. DOI: 10.5152/tjg.2020.19699. PMID: 33625997; PMCID: PMC7928256.
 37. Labenz J., Blum A.L., Bayerdörffer E. et al. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology.* 1997; 112(5): 1442–7. DOI: 10.1016/s0016-5085(97)70024-6. PMID: 9136820.
 38. Kumar S., Metz D.C., Ginsberg G.G. et al. Oesophageal and proximal gastric adenocarcinomas are rare after detection of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51(8): 781–8. DOI: 10.1111/apt.15677. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32133681; PMCID: PMC8063492.
 39. Doorakkers E., Lagergren J., Santoni G. et al. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Helicobacter.* 2020; 25(3): e12688. DOI: 10.1111/hel.12688. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32175626.
 40. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al. European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maasricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022; gut-jnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925.
 41. Kamangar F., Dawsey S.M., Blaser M.J. et al. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with Helicobacter pylori seropositivity. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(20): 1445–52. DOI: 10.1093/jnci/djj393. PMID: 17047193.
 42. Doorakkers E., Lagergren J., Santoni G. et al. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Helicobacter.* 2020; 25(3): e12688. DOI: 10.1111/hel.12688. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32175626.
 43. Karateyev A.Ye., Nasonov Ye.L. NPVP-assotsiirovannaya patologiya ZHKT: real'noye sostoyaniye del v Rossii. [NSAID-associated gastrointestinal pathology: the real state of affairs in Russia]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2006; 15: 1073–8. (in Russian).
 44. Venerito M., Wex T., Malfertheiner P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastroduodenal Bleeding: Risk Factors and Prevention Strategies. *Pharmaceuticals.* 2010; 3: 2225–37.
 45. Uspenskiy Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Infektsiya Helicobacter pylori v klinicheskoy praktike. [Helicobacter pylori infection in clinical practice]. *Mono-grafiya. Sankt-Peterburg: InformMed Publ.*; 2011. (in Russian).
 46. Tatsuta M., Ishii H., Ichii M. et al. Chromoendoscopic observations on extension and development of fundal gastritis and intestinal metaplasia. *Gastroente-*

- rology. 1985; 88(1 Pt 1): 70–4. DOI: 10.1016/s0016-5085(85)80134-7. PMID: 3964773.
47. Contreras M., Salazar V., García-Amado M.A. et al. High frequency of *Helicobacter pylori* in the esophageal mucosa of dyspeptic patients and its possible association with histopathological alterations. *Int J Infect Dis.* 2012; 16(5): e364–70. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.01.007. Epub 2012 Mar 3. PMID: 22390843.
48. Yang L., Lu X., Nossa C.W. et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology.* 2009; 137(2): 588–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19394334; PMCID: PMC2963147
49. Liu N., Ando T., Ishiguro K. et al. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 130. DOI: 10.1186/1471-2334-13-130. PMID: 23496929; PMCID: PMC3599685
50. Snider E.J., Compres G., Freedberg D.E. et al. Alterations to the Esophageal Microbiome Associated with Progression from Barrett's Esophagus to Esophageal Adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019; 28(10): 1687–93. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0008. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31466948; PMCID: PMC6774849.
51. Nadatani Y., Huo X., Zhang X. et al. NOD-Like Receptor Protein 3 Inflammasome Priming and Activation in Barrett's Epithelial Cells. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016; 2(4): 439–53. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.03.006. PMID: 27777967; PMCID: PMC5042564.
52. Sugano K., Spechler S.J., El-Omar E.M. et al. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. *Gut.* 2022; 71(8): 1488–1514. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327281. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35725291; PMCID: PMC9279854.
53. Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M. et al. *Helicobacter pylori* infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(2): 302–11. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05462.x. PMID: 11866266
54. Xie S., Wang S., Xue L. et al. *Helicobacter pylori* Is Associated With Precancerous and Cancerous Lesions of the Gastric Cardia Mucosa: Results of a Large Population-Based Study in China. *Front Oncol.* 2020; 10: 205. DOI: 10.3389/fonc.2020.00205. PMID: 32195175; PMCID: PMC7063085.
55. Inomata Y., Koike T., Ohara S. et al. Preservation of gastric acid secretion may be important for the development of gastroesophageal junction adenocarcinoma in Japanese people, irrespective of the *H. pylori* infection status. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(5): 926–33. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00497.x. PMID: 16573782.
56. Andreyev D.N., Mayev I.V. Gastroezofageal'naya re-flyuksnaya bolezni i infektsiya. [Gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection]. *Helicobacter pylori. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2017; 142 (6): 105–11. (in Russian).

DOI: 10.56871/UTJ.2023.11.61.008

УДК 612.43+001.891+616.441-008.6-079.2+616.447-02+577.175.47

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

© Александр Сергеевич Кузьмичев¹, Зоя Сергеевна Матвеева¹, Игорь Владимирович Карпатский¹, Александр Александрович Богатилов², Петр Николаевич Яковлев³

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

² Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства. 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4

³ Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета. 199178, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой пр., 49–51

Контактная информация: Александр Сергеевич Кузьмичев — д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии. E-mail: alkuz02@mail.ru ORCID: 0000-0002-6983-368X eLIBRARY ID: 49324252 SPIN: 8012-3448

Для цитирования: Кузьмичев А.С., Матвеева З.С., Карпатский И.В., Богатилов А.А., Яковлев П.Н. Хирургическое лечение персистирующего гиперпаратиреоза // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 94–101. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.11.61.008>

Поступила: 13.04.2023

Одобрена: 01.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Персистирующий или рецидивирующий первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) обнаруживается в 3,4–6,5% случаев и является неудовлетворительным исходом операции по удалению паратиреоидных опухолей. Персистенция диагностируется при появлении гиперкальциемии в сроки до 6 месяцев после операции, в случае ее появления в более поздние сроки гиперпаратиреоз принято считать рецидивным. При выявлении персистирующей или рецидивирующей форм ПГПТ обычно необходима повторная операция, хотя подход к определению показаний должен быть индивидуальным. **Материалы и методы.** Сотрудниками ФГБОУ ВО СПбГПМУ в период с 1973 по 2022 гг. оперировано 546 больных ПГПТ в возрасте от 6 до 82 лет. Всем пациентам выполнялась двусторонняя ревизия шеи, удаление паратиреоидных опухолей. Персистенция ПГПТ диагностирована у 9 (1,6%) пациентов. **Результаты и обсуждение.** У всех 9 пациентов с персистенцией ПГПТ после первой операции сохранялись стойкая гиперкальциемия и повышение уровня паратгормона, выявленные в сроки от 1 до 6 месяцев после операции. Уровень общего кальция составил 2,65–3,55 ммоль/л. У трех пациентов с легкой гиперкальциемией, отсутствием клинической картины визуализирующие исследования не выявили узловых новообразований и очагов гиперфиксации радиофармпрепарата на ОФЭКТ-КТ. Эти пациенты оставлены для наблюдения. Одна больная отказалась от обследования и дальнейшего лечения. Повторные хирургические вмешательства по поводу персистирующего ПГПТ выполнены у 5 пациентов. В работе проведен анализ основных predisposing факторов персистенции на диагностическом и операционном этапах. Ошибки ревизии в ходе первичной операции констатированы у 3 пациентов, еще у 2 — загрудинное расположение опухоли. **Выводы.** Основными причинами персистирования гиперпаратиреоза являются неадекватный объем первичной операции или эктопия паратиреоаденомы в средостение. Использование в сложной диагностической ситуации высокотехнологичных методов исследования (ОФЭКТ-КТ и МСКТ) позволяет выполнить точную топическую диагностику эктопированной аденомы и выбрать оптимальный метод хирургического вмешательства. Использование роботизированной системы da Vinci позволило удалить медиастинально расположенную аденому околощитовидной железы с минимальной хирургической травмой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперпаратиреоз; околощитовидные железы; персистенция гиперкальциемии; паратгормон; хирургическое лечение.

SURGICAL TREATMENT OF PERSISTENT HYPERPARATHYROIDISM

© Alexander S. Kuzmichev¹, Zoya S. Matveeva¹, Igor V. Karpatsky¹,
Alexander A. Bogaticov², Peter N. Yakovlev³

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov Federal Medical-Biological Agency. Culture Ave., 4, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

³ N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of St. Petersburg State University. Vasilyevsky Island, Bolshoi Ave., 49–51, Saint Petersburg, Russian Federation, 199178

Contact information: Alexander S. Kuzmichev — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Surgery with a course of traumatology. E-mail: alkuz02@mail.ru ORCID: 0000-0002-6983-368X
eLIBRARY ID: 49324252 SPIN: 8012-3448

For citation: Kuzmichev AS, Matveeva ZS, Karpatsky IV, Bogaticov AA, Yakovlev PN. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):94-101. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.11.61.008>

Received: 13.04.2023

Revised: 01.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. Introduction. Persistent or recurrent primary hyperparathyroidism (PHPT) is detected in 3.4–6.5% and is an unsatisfactory outcome of the operation to remove parathyroid tumors. Persistence is diagnosed when hypercalcemia appears up to 6 months after surgery. If it occurs at a later date, hyperparathyroidism is considered to be recurrent. Persistent or recurrent forms of PHPT usually require repeated operation, although determination of indications should be individualized. **Materials and methods.** There were 546 patients with PHPT aged from 6 to 82 years were operated on during the period from 1973 to 2022 on in our clinic. All the patients underwent bilateral revision of the neck, removal of parathyroid tumors. Persistence of PHPT was diagnosed in 9 (1.6%) patients. **Results and discussion.** Persistent hypercalcemia and an increase in the level of parathyroid hormone were detected in the period from 1 to 6 month after the initial operation in all 9 patients. The level of total calcium was 2.65–3.55 mmol/l. Three patients with mild hypercalcemia and absence of clinical symptoms had negative ultrasound and SPECT-CT results. These patients are left for observation. One patient refused examination and further treatment. Repeated surgical interventions for persistent PHPT were performed in 5 patients. The study analyzes the main predisposing factors of persistence at the diagnostic and operational stages. Revision errors during the primary surgery were found in 3 patients and in 2 cases — by the retrosternal location of the tumor. **Conclusions.** The main reasons for the persistence of hyperparathyroidism are the inadequate volume of the primary operation and ectopic parathyroid adenoma in the mediastinum. The use of high-tech research methods (SPECT-CT and MSCT) in a difficult diagnostic situation makes it possible to perform an accurate topical diagnosis of ectopic adenoma and choose the optimal method of surgical intervention. Use of the da Vinci robotic system made it possible to remove mediastinal adenoma with minimal surgical trauma.

KEY WORDS: hyperparathyroidism; parathyroid glands; persistent hypercalcemia; parathyroid hormone; parathyroid surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — третье по распространенности эндокринное заболевание [4, 6, 9, 21]. Причиной ПГПТ в 70–80% случаев является солитарная аденома околощитовидной железы (ОЩЖ), однако в 20–30% случаев аденомы могут быть

множественными. Карциномы ОЩЖ встречаются относительно редко — порядка 1% случаев [6, 14, 20]. Единственный способ лечения ПГПТ — удаление измененной ОЩЖ. В случаях множественного поражения выполняется тотальная или субтотальная паратиреоидэктомия. Терапевтический успех опера-

ции характеризуется нормализацией уровней кальция и ПТГ крови [6, 21]. Хирургическое лечение эффективно у 94–96,6% пациентов. Персистирующий или рецидивирующий ПГПТ выявляется в 3,4–6,5% и является неудовлетворительным исходом операции [1, 2, 11, 21]. Персистенция диагностируется при появлении гиперкальциемии в сроки до 6 месяцев после операции, в случае ее появления в более поздние сроки гиперпаратиреоз принято считать рецидивным. При выявлении персистирующей или рецидивирующей форм ПГПТ обычно необходима повторная операция, хотя подход к определению показаний должен быть индивидуальным [6, 8, 14, 19].

Для выполнения как первичных, так и повторных хирургических вмешательств необходима максимально точная дооперационная топическая диагностика [3, 6, 7, 11]. Комбинация планарной скintiграфии с техникой $[^{99m}\text{Tc}]$ сестамиби или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) с УЗИ ОЩЖ экспертного класса на дооперационном этапе значительно повышает эффективность топической диагностики ПГПТ до 95–98% в случае конкордантности данных [6, 11, 12]. Применение позитронно-эмиссионной томографии рекомендуется при персистенции заболевания или рецидиве ПГПТ, если отсутствует визуализация ОЩЖ другими методами. Данная методика является дорогостоящей и малодоступной, что препятствует ее широкому клиническому применению [10, 16, 18]. В литературе обсуждается вопрос о возможности применения селективного забора паратгормона из вен шеи и средостения [16] в трудной диагностической ситуации, однако высокая стоимость, лучевая нагрузка и инвазивность процедуры резко ограничивают применение методики.

Объем повторного хирургического вмешательства при персистирующем ПГПТ в большинстве случаев ограничивают повторной ревизией шеи. Более сложная задача возникает при удалении эктопированной паратиреоаденомы. Аномально расположенные ОЩЖ могут быть обнаружены в разных местах: от основания языка до средостения [6, 10, 21]. Чаще они локализируются в верхнем средостении и могут быть успешно удалены из шейного доступа [13]. Но у одной трети пациентов этой группы ОЩЖ мигрируют глубоко в средостение и не доступны для удаления традиционным способом, поэтому в последние годы для лечения данной группы пациентов стали использоваться видеоассистированная

торакоскопическая хирургия и роботизированная система da Vinci. Новые технологии произвели революцию в малоинвазивной хирургии и внесли значительный вклад в хирургию опухолей средостения, особенно новообразований вилочковой железы [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Поиск и анализ причин повторных операций при ПГПТ и демонстрация успешного опыта лечения больных с персистирующим гиперпаратиреозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинических базах кафедры госпитальной хирургии СПбГПМУ: в хирургическом отделении СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница» и 2-м хирургическом отделении СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова. Сотрудниками ФГБОУ ВО СПбГПМУ в период с 1973 по 2022 гг. оперировано 546 больных ПГПТ в возрасте от 6 до 82 ($56,3 \pm 1,2$) лет. Всем пациентам выполнялась двусторонняя ревизия шеи, удаление паратиреоидных опухолей. Персистенция ПГПТ диагностирована у 9 (1,6%) пациентов, один из которых первично оперирован в другом учреждении.

В работе выполнен анализ результатов обследования и хирургического лечения 9 пациентов в возрасте от 21 года до 82 ($64,1 \pm 5,2$) лет с персистенцией ПГПТ. Для обследования применялись стандартные и специальные лабораторные и инструментальные методы исследования. Дополнительно определялись показатели содержания в сыворотке крови общего и ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, ТТГ, T_3 , T_4 , ПТГ, витамина D. Для визуализации паратиреоидных опухолей применялись УЗИ, скintiграфия ОЩЖ с препаратами технеция, ОФЭКТ-КТ, при необходимости — мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) шеи и средостения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех 9 пациентов с персистенцией ПГПТ первое хирургическое вмешательство включало двустороннюю ревизию шеи, протоколы операций включали описания размеров и локализации всех 4 ОЩЖ. В 5 наблюдениях одномоментно выполнены операции по поводу заболеваний щитовидной железы (ЩЖ).

У 4 пациентов — гемитиреоидэктомия, у одного — резекция нижнего полюса правой доли ЩЖ с фрагментом аденомы ОЩЖ (выполнена в другом лечебном учреждении).

Во всех 9 наблюдениях после первой операции сохранялись стойкая гиперкальциемия и повышение уровня паратгормона, выявленные в сроки от 1 до 6 месяцев после операции. Уровень общего кальция составил 2,65–3,55 (средний $2,83 \pm 0,28$) ммоль/л. Значимое снижение уровня кальция и паратгормона в послеоперационном периоде было достигнуто лишь в 1 наблюдении у больного с тяжелой гиперкальциемией, однако показатели сохранялись на высоком уровне: кальций — 3,56 ммоль/л, паратгормон — 716 пг/мл (снижение на 30%).

Всем пациентам после выполнения повторных анализов (общий и ионизированный кальций, паратгормон, витамин D, уровень креатина крови и скорость клубочковой фильтрации) и контроля принимаемых препаратов проводились локализирующие исследования (УЗИ и ОФЭКТ-КТ). У 3 пациентов с легкой гиперкальциемией (общий кальций 2,61–2,79 ммоль/л) и уровнем паратгормона 115–132 пг/мл, визуализирующие исследования не выявили узловых новообразований и очагов гиперфиксации радиофармпрепарата на ОФЭКТ-КТ. У них отсутствовала клиническая картина, сохранялся нормальный уровень сывороточного витамина D, креатинина и скорость клубочковой фильтрации. Эти пациенты оставлены для наблюдения с диагнозом «бессимптомная форма ПГПТ». За последующий год наблюдения у них значимых изменений в клинической картине и лабораторных данных не выявлено. Еще одна больная с уровнем кальция 2,78 ммоль/л, и повышенным уровнем паратгормона отказалась от обследования, мотивируя свое решение хорошим самочувствием.

Анализ результатов гистологического исследования препарата, удаленного в ходе первичного хирургического лечения, у пациентов исследуемой группы показал, что аденомы ОЩЖ были удалены у 2 пациентов, гиперплазия паратиреоидной ткани в 3 случаях. В 4 наблюдениях паратиреоидной ткани в препарате не выявлено. Предполагаемые аденомы ОЩЖ оказались лимфатическими узлами или фрагментами отшнурованной тиреоидной ткани.

Повторные хирургические вмешательства по поводу персистирующего ПГПТ выполнены у 5 пациентов. У 4 повторно оперирован-

ных исходно диагностированы манифестные формы ПГПТ, сопровождавшиеся изменениями со стороны скелета и мочекаменной болезнью. Еще в одном наблюдении первая операция была выполнена по поводу бессимптомной формы ПГПТ, диагностированной при обследовании по поводу фолликулярной опухоли ЩЖ.

Всем пациентам выполнен повторный цикл визуализирующей диагностики. Наличие конкордантных данных УЗИ и сцинтиграфии с технецием [^{99m}Tc] сестамиби с выявлением четкого очага гиперфиксации радиофармпрепарата в зоне проведенной ранее операции позволило принять решение о повторной операции у 2 пациентов. В 3 наблюдениях выполнено ОФЭКТ-КТ. У одной больной накопление радиофармпрепарата определялось в области, где ранее проводилась ревизия и была удалена липоаденома ОЩЖ. В 2 случаях диагностирована эктопия паратиреоаденомы в верхнее средостение, что в качестве дополнительной топической диагностики потребовало выполнения МСКТ с контрастированием (рис. 1).

Объем повторного хирургического вмешательства и вариант оперативного доступа



Рис. 1. Реконструкция МСКТ с контрастированием шеи и верхнего средостения. Визуализируется паратиреоаденома переднего отдела верхнего средостения (указана стрелкой)

Fig. 1. Reconstruction of the contrasted MSCT of the neck and upper mediastinum. A parathyroid adenoma of the anterior part of the superior mediastinum is visualized (indicated by the arrow)

зависели от результатов визуализирующих методик обследования больных. В 4 случаях ревизия выполнена через шейный доступ. Из них у 3 пациентов паратиреоаденома была обнаружена в зоне предыдущего вмешательства: у 1 больного глубоко в трахеопищеводной борозде у верхнего полюса ЩЖ, у 2 — позади возвратного нерва в области нижнего полюса (рис. 2).

У 2 больных аденомы ОЩЖ находились в средостении. В одном случае опухоль удалось извлечь через шейный доступ. Разрез был выполнен по переднему краю левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы до грудино-ключичного сочленения. Сосудисто-нервный пучок отведен латерально. Левая доля ЩЖ мобилизована с визуализацией возвратного нерва. Вдоль боковой поверхности пищевода осуществлен доступ к заднему средостению, где выявлена и удалена

аденома ОЩЖ диаметром 4,5 см. Во втором наблюдении опухоль располагалась глубоко в средостении на уровне дуги аорты, удаление ее шейным доступом не представлялось возможным. Больной выполнено робот-ассистированное хирургическое вмешательство системой da Vinci: удаление новообразования одним блоком с клетчаткой переднего верхнего средостения и лимфаденэктомией (рис. 3).

У всех больных после повторных операций было проведено морфологическое исследование, которое подтвердило наличие в полученном материале паратиреоидных опухолей (табл. 1).

Уровень общего кальция в послеоперационном периоде нормализовался у всех пациентов в пределах 3 дней. Клиническая картина транзиторной гипокальциемии с парестезиями отмечена в 1 случае у пациента с дооперационным кальцием 3,56 ммоль/л.

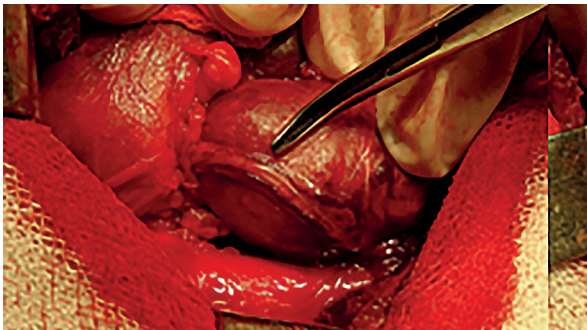


Рис. 2. Аденома околощитовидных желез расположена под возвратным гортанным нервом

Fig. 2. PTG adenoma is located under the recurrent laryngeal nerve

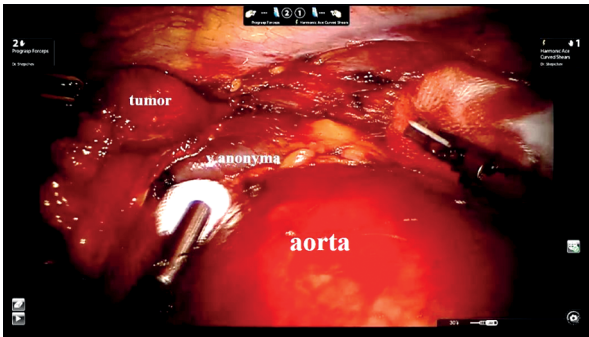


Рис. 3. Робот-ассистированное удаление паратиреоаденомы из средостения

Fig. 3. Robot-assisted removal of the parathyroid adenoma from the mediastinum

Таблица 1

Результаты гистологического исследования удаленного материала у пациентов с ПГПТ

Table 1

Results of histological examination of removed material in patients with PHPT

Операция / Operation	Наблюдения / Cases				
	1	2	3	4	5
Первая / Initial	Клетчатка с лимфатическим узлом, фрагментом ткани щитовидной железы / Fat tissue with a lymphatic node and thyroid fragment	Аденома ОЩЖ / PTG adenoma	Гиперплазия ОЩЖ / PTG hyperplasia	Липоаденома ОЩЖ (9 мм) / PTG lipoadenoma (9 mm)	Два фрагмента жировой ткани / Two fragments of fat tissue
Повторная / Repeated	Смешанно-клеточная аденома ОЩЖ / Mixed-cells PTG adenoma	Светлоклеточная аденома ОЩЖ (4 мм) / Chief-cells PTG adenoma (4 mm)	Светло-клеточная аденома ОЩЖ / Chief-cells PTG adenoma	Светлоклеточная аденома ОЩЖ / Chief-cells PTG adenoma	Светлоклеточная аденома ОЩЖ (4,5 см) / Chief-cells PTG adenoma (4.5 cm)

Коррекция выполнялась пероральным назначением комплексных препаратов кальция и витамина D. Паратгормон также нормализовался у всех больных.

Отдаленный анамнез собран через год после операции. У всех больных достигнута нормокальциемия и нормальный уровень паратгормона. Прием препаратов кальция и витамина D сохранился у 1 пациента с исходно тяжелой гиперкальциемией и генерализованным поражением костей скелета.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причины послеоперационной персистенции и меры по ее профилактике активно обсуждаются в мировой научной литературе, хотя в отечественной печати встречаются лишь единичные публикации [1, 2]. Наиболее часто персистирующий гиперпаратиреоз является следствием неадекватно выполненной первой операции. Это обусловлено тем, что во время ревизии шеи аденому не всегда удается верифицировать, поэтому ошибочно удаляются гиперплазированные ОЩЖ, лимфоузлы или жировая клетчатка. Другой причиной персистирующего течения ПГПТ могут быть множественные паратиреоаденомы [11, 14] или эктопия аденом ОЩЖ в средостение, что встречается примерно в 2% случаев. В таких ситуациях аденомы крайне редко обнаруживаются во время первого оперативного вмешательства. В связи с этим при планировании повторной операции каждому пациенту в качестве первого шага рекомендуется проводить как минимум 2 разных визуализирующих исследования (например, УЗИ экспертного класса и планарная сцинтиграфия с технецием [^{99m}Tc] сестамиби или ОФЭКТ-КТ). Такое сочетание исследований дает точность диагностики порядка 95–98%. Наличие множественных паратиреоаденом значительно (до 30–60%) снижает возможности диагностики в указанной комбинации [6, 11, 12, 16]. Дискордантность данных является фактором риска персистенции, и напротив, увеличение числа визуализирующих исследований до 3 и более последовательно снижают данный риск [11, 14]. Имеет значение и опыт хирурга [17].

Повторно нами оперировано 5 больных. Причиной ПГПТ в 3 случаях были ошибки при первичной ревизии шеи, хотя двоим пациентам операцию выполняли хирурги, имевшие большой опыт лечения тиреоидной патологии. Один пациент был оперирован в

другом учреждении. В этом случае неадекватный объем операции можно объяснить недостатком опыта хирургов, которые резецировали нижний полюс щитовидной железы по поводу аутоиммунного тиреоидита. При этом удалили только часть аденомы ОЩЖ и из-за близости возвратного нерва оставили основную массу опухоли.

У 2 больных повторные операции выполнены по поводу эктопии аденомы ОЩЖ в средостение. По данным литературы [5, 15], расширять объем первой операции следует лишь тогда, когда лучевые методы диагностики выявляют в средостении образования, подозрительные на паратиреоаденому. В случаях отсутствия убедительных данных о медиастинальной локализации паратиреомы повторное оперативное вмешательство должно проводиться вторым этапом, после того как будет подтверждена эктопия аденомы в средостение. При медиастинальной локализации аденом ОЩЖ, во избежание последующего персистирования, в случаях, когда аденома ОЩЖ предлежит к тимусу, необходимо производить тимэктомию с окружающей клетчаткой, так как в них может быть эктопирована не одна, а несколько ОЩЖ [5, 15].

У 2 пациентов в качестве дооперационной диагностики нами были использованы два метода визуализации эктопированной паратиреоаденомы: ОФЭКТ-КТ и МСКТ с контрастированием. Сочетание этих методов позволило выявить медиастинальную локализацию аденом ОЩЖ и выбрать оптимальные доступы для их удаления. В одном случае паратиреоидная опухоль удалена из шейного доступа. В другом из-за глубокого расположения аденомы ОЩЖ в окне аорты выполнено робот-ассистированное вмешательство. Это дало возможность выполнить полноценную диссекцию с иссечением новообразования одним блоком с клетчаткой переднего верхнего средостения в условиях наилучшей визуализации.

Выводы

Результаты нашего исследования показали, что основными причинами персистирования гиперпаратиреоза являются неадекватный объем первичной операции и эктопия паратиреоаденомы в средостение. Использование в сложной диагностической ситуации высокотехнологичных методов исследования: ОФЭКТ-КТ и МСКТ, позволяет выполнить точную топическую диагностику эктопированной аденомы ОЩЖ и выбрать оптималь-

ный метод хирургического вмешательства. Использование роботизированной системы da Vinci позволило удалить медиастинально расположенную аденому ОЦЖ с минимальной хирургической травмой и хорошим косметическим эффектом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

- Алаев Д.С., Калинин А.П., Котова И.В. и др. Повторные операции при первичном гиперпаратиреозе. Практическая медицина. 2012; 9(12): 103–5.
- Белобородов В.А., Степанов И.А., Ховалыг Т.В. Повторные операции при первичном гиперпаратиреозе. Таврический медико-биологический вестник. 2022; 25(3): 37–40. DOI: 10.29039/2070-8092-2022-25-3-37-40.
- Ветшев П.С., Аблицов А.Ю., Животов В.А., Дрожжин А.Ю. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза с редкой эктопией аденомы околощитовидной железы. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2018; 13(1): 58–61.
- Гостимский А.В., Матвеева З.С., Романчишен А.Ф. и др. Первичный гиперпаратиреоз в детском возрасте. Педиатр. 2017; 8(5): 20–4.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и соавт. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2016; 62(6): 40–77. DOI: 10.14341/probl201662640-77.
- Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу. Проблемы эндокринологии 2021; 67(4): 94–124. DOI: 10.14341/probl12801.
- Наджафова К.Н., Ковалев Ю.Р., Курникова Е.А., Исаков В.А. Хроническая болезнь почек и вторичный гиперпаратиреоз: причинно следственные связи. Медицина: теория и практика. 2019; 4(2): 27–34.
- Романчишен А.Ф., Демидчик Ю.Н., Комиссаренко И.В. и др. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. СПб.: Вести; 2009.
- Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. СПб.: ЭЛБИ; 2004.
- Beggs A.D., Hain S.F. Localization of parathyroid adenomas using 11C-methionine positron emission tomography. Nucl. Med. Commun. 2005; 26(2): 133–6. DOI: 10.1097/00006231-200502000-00009.
- Bergenfels A., van Slycke S., Makay Ö., Brunaud L. European multicentre study on outcome of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism. British Journal of Surgery. 2021; 108(6): 675–83. DOI: 10.1002/bjs.12025.
- Casara D., Rubello D., Pelizzo M., Shapiro B. Clinical role of 99m TcO 4/MIBI scan, ultrasound and intra-operative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. Eur. J. Nucl. Med. 2001; 28(9): 1351–9. DOI: 10.1007/s002590100564. PMID: 24578055.
- Freeman J.B., Sherman B.M., Mason E.E. Transcervical thymectomy: an integral part of neck exploration for hyperparathyroidism. Arch. Surg. 1976; 111: 359–64. DOI: 10.1001/archsurg.1976.01360220055009.
- Guerin C., Paladino N.C., Lowery A. et al. Persistent and recurrent hyperparathyroidism. Updat. Surg. 2017; 69(2): 161–9. DOI: 10.1007/s13304-017-0447-7.
- Guilmette J., Sadow P.M. Parathyroid Pathology. Surgical Pathology. 2019; 12: 1007–19. DOI: 10.1016/j.path.2019.08.006.
- Hendricks A., Lenschow C., Kroiss M. et al. Evaluation of diagnostic efficacy for localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism undergoing repeat surgery. Langenbecks Arch Surg. 2021; 406(5): 1615–24. DOI: 10.1007/s00423-021-02191-z.
- Iacobone M., Scerrino G., Palazzo F.F. Parathyroid surgery: an evidence-based volume — outcomes analysis. Langenbecks Arch. Surg. 2019; 404: 919–27. DOI: 10.1007/s00423-019-01823-9.
- Kluijfhout W.P., Pasternak J.D., Drake F.T. et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review.

- tic review and meta-analysis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016; 401(7): 925–35. DOI: 10.1007/s00423-016-1425-0.
19. Kuo L.E., Wachtel H., Fraker D., Kelz R. Reoperative parathyroidectomy: who is at risk and what is the risk? *J SurgRes.* 2014; 191(2): 256–61. DOI: 10.1016/j.jss.2014.05.073.
 20. Nawrot I., Chudziński W., Ciąčka T. et al. Reoperations for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism: results of a retrospective cohort study at a tertiary referral center. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 1604–12. DOI: 10.12659/MSM.890983.
 21. Silva B.C., Cusano N.E., Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 101247. DOI: 10.1016/j.beem.2018.09.013.
-
- ## REFERENCES
1. Alaev D.S., Kalinin A.P., Kotova I.V. et al. Repeated surgery for primary hyperparathyroidism. [Repeated operations for primary hyperparathyroidism]. *Prakticheskaya medicina.* 2012; 9(12): 103–5. (in Russian).
 2. Beloborodov V.A., Stepanov I.A., Hovalyg T.V. Repeated operations for primary hyperparathyroidism. [Repeated operations for primary hyperparathyroidism]. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2022; 25(3): 37–40. DOI: 10.29039/2070-8092-2022-25-3-37-40. (in Russian).
 3. Vetshev P.S., Ablicov A.Y., Zhivotov V.A., Drozhzhin A.Y. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism with rare ectopic location of parathyroid adenoma. [Surgical treatment of primary hyperparathyroidism with rare ectopic parathyroid adenoma]. *Vestnik NMHC im. N.I. Pirogova.* 2018; 13(1): 58–61. (in Russian).
 4. Gostimsky A.V., Matveeva Z.S., Romanchishen A.F. et al. Primary hyperparathyroidism in childhood. [Primary hyperparathyroidism in childhood]. *Pediatr.* 2017; 8(5): 20–4.
 5. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. et al. Primary hyperparathyroidism: clinic, diagnostic, differential diagnostic, methods of treatment. [Primary hyperparathyroidism: clinical picture, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods]. *Problemy endokrinologii.* 2016; 62(6): 40–77. DOI: 10.14341/probl201662640-77. (in Russian).
 6. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirnaya S.S. et al. Clinical recommendations for primary hyperparathyroidism. [Clinical guidelines for primary hyperparathyroidism]. *Problemy endokrinologii.* 2021; 67(4): 94–124. DOI: 10.14341/probl12801. (in Russian).
 7. Nadzhafova K. N., Kovalev Yu. R., Kurnikova E.A., Isakov V. A. Hronicheskaya bolezni' pochek i vtorichnyj giperparatireoz: prichinno sledstvennyye svyazi. [Chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: causal relationships]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(2): 27–34. (in Russian).
 8. Romanchishen A. F., Demidchik Yu. N., Komissarenko I.V. i dr. *Hirurgiya shchitovidnoj i okoloschchitovidnyh zhelez.* [Surgery of the thyroid and parathyroid glands]. Sankt-Peterburg: Vesti Publ.; 2009. (in Russian).
 9. Stroeve Yu.I., Churilov L.P. *Endokrinologiya podrostkov.* [Endocrinology of adolescents]. Sankt-Peterburg: ELBI Pub.; 2004. (in Russian).
 10. Beggs A.D., Hain S.F. Localization of parathyroid adenomas using 11C-methionine positron emission tomography. *Nucl. Med. Commun.* 2005; 26(2): 133–6. DOI: 10.1097/00006231-200502000-00009.
 11. Bergenfelz A., van Slycke S., Makay Ö., Brunaud L. European multicentre study on outcome of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism. *British Journal of Surgery.* 2021; 108(6): 675–83. DOI: 10.1002/bjs.12025.
 12. Casara D., Rubello D., Pelizzo M., Shapiro B. Clinical role of 99m TcO 4/MIBI scan, ultrasound and intraoperative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28(9): 1351–9. DOI: 10.1007/s002590100564. PMID: 24578055.
 13. Freeman J.B., Sherman B.M., Mason E.E. Transcervical thymectomy: an integral part of neck exploration for hyperparathyroidism. *Arch. Surg.* 1976; 111: 359–64. DOI: 10.1001/archsurg.1976.01360220055009.
 14. Guerin C., Paladino N.C., Lowery A. et al. Persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Updat. Surg.* 2017; 69(2): 161–9. DOI: 10.1007/s13304-017-0447-7.
 15. Guilmette J., Sadow P.M. Parathyroid Pathology. *Surgical Pathology.* 2019; 12: 1007–19. DOI: 10.1016/j.path.2019.08.006.
 16. Hendricks A., Lenschow C., Kroiss M. et al. Evaluation of diagnostic efficacy for localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism undergoing repeat surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2021; 406(5): 1615–24. DOI: 10.1007/s00423-021-02191-z.
 17. Iacobone M., Scerrino G., Palazzo F.F. Parathyroid surgery: an evidence-based volume — outcomes analysis. *Langenbecks Arch. Surg.* 2019; 404: 919–27. DOI: 10.1007/s00423-019-01823-9.
 18. Kluijfhout W.P., Pasternak J.D., Drake F.T. et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016; 401(7): 925–35. DOI: 10.1007/s00423-016-1425-0.
 19. Kuo L.E., Wachtel H., Fraker D., Kelz R. Reoperative parathyroidectomy: who is at risk and what is the risk? *J SurgRes.* 2014; 191(2): 256–61. DOI: 10.1016/j.jss.2014.05.073.
 20. Nawrot I., Chudziński W., Ciąčka T. et al. Reoperations for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism: results of a retrospective cohort study at a tertiary referral center. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 1604–12. DOI: 10.12659/MSM.890983.
 21. Silva B.C., Cusano N.E., Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 101247. DOI: 10.1016/j.beem.2018.09.013.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.69.73.009

УДК 616.314-002-036.1-053.9-08-084-021.1-039.3+611.314+613.2+615.242

ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К КАРИЕСУ ЗУБОВ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И ПУТИ ЕЕ СНИЖЕНИЯ

© Михаил Максимович Швецов^{1, 2}, Андрей Константинович Иорданишвили^{2, 3}¹ ЗАО «МЕДИ». 190000, г. Санкт-Петербург, Невский проспект, 82² Международная академия наук экологии, безопасности человека и природы. 199106, г. Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., 74³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6**Контактная информация:** Михаил Максимович Швецов — врач стоматолог-хирург.

E-mail: dr.mm.shvetsov@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-3230-0334

Для цитирования: Швецов М.М., Иорданишвили А.К. Предрасположенность к кариесу зубов у пожилых людей Санкт-Петербурга и пути ее снижения // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 102–107.DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.69.73.009>**Поступила:** 22.04.2023**Одобрена:** 01.08.2023**Принята к печати:** 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. До настоящего времени глубоко не исследовались вопросы функциональной резистентности эмали зубов пожилых людей, а также возможности ее повышения с применением новых отечественных реминерализующих средств. В работе проведена оценка функциональной резистентности эмали зубов у пожилых людей, проживающих в Санкт-Петербурге, и исследованы возможности ее повышения с использованием отечественного средства для реминерализации твердых тканей зубов. Под наблюдением в течение 9 месяцев находились 65 человек (12 мужчин и 53 женщины) в возрасте от 61 года до 74 лет, проживающих в Санкт-Петербурге. Все пациенты были разделены на 2 группы исследования. В 1-ю (контрольную) группу вошли 32 человека, которым во время посещения врача-стоматолога была выполнена профессиональная гигиена полости рта, а также даны рекомендации по уходу за ротовой полостью с использованием применяемых ими обычно зубных щеток и зубных паст. Во 2-ю (основную) группу вошли 33 человека, которым также были даны рекомендации по уходу за полостью рта, но рекомендовалось завершать уход нанесением на зубы нового отечественного геля для зубов реминерализующего АСЕПТА. Установлено, что в начале исследования показатели функциональной резистентности эмали зубов к кислоте у пожилых людей 1-й и 2-й группы были практически одинаковыми и составляли, соответственно, $2,22 \pm 0,19$ и $2,20 \pm 0,17$ усл. ед. У пожилых людей 1-й группы за период исследования отмечалась тенденция к снижению функциональной резистентности эмали зубов до $2,11 \pm 0,17$ усл. ед., в то время как у пожилых людей 2-й группы функциональная резистентность эмали зубов достоверно повышалась до $1,65 \pm 0,17$ усл. ед., что свидетельствует об эффективности используемого геля для зубов реминерализующего АСЕПТА. Ежедневное применение пожилыми людьми 2-й группы исследования геля для зубов реминерализующего АСЕПТА в ходе клинического исследования позволило обеспечить повышение показателей резистентности эмали зубов на 26,36%, что является важным фактором профилактики развития и/или рецидивирования кариеса зубов в пожилом возрасте. И поэтому можно рекомендовать пожилым людям включать применение указанного реминерализующего средства для зубов в мероприятия по индивидуальному уходу за полостью рта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: люди пожилого возраста; кариес зуба; профилактика кариеса; резистентность эмали зуба; реминерализующая терапия; гигиена полости рта; г. Санкт-Петербург.

PREDISPOSITION TO TOOTH DECAY THE ELDERLY OF ST. PETERSBURG AND WAYS TO REDUCE IT

© Mikhail M. Shvetsov^{1, 2}, Andrey K. Iordanishvili^{2, 3}¹ ЗАО «МЕДИ». Nevsky pr., 82, Saint Petersburg, Russian Federation, 190000

² The International Academy of Sciences of Ecology, Human Safety and Nature. Bolshoy Ave., Vasilievsky Island, 74, Saint Petersburg, Russian Federation, 199106

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedeva st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

Contact information: Mikhail M. Shvetsov — dentist-surgeon of ZAO «MEDI». E-mail: dr.mm.shvetsov@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-3230-0334

For citation: Shvetsov MM, Iordanishvili AK. Predisposition to tooth decay the elderly of St. Petersburg and ways to reduce it. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):102-107. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.69.73.009>

Received: 22.04.2023

Revised: 01.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. To date, the issues of functional resistance of the enamel of the teeth of elderly people, as well as the possibility of increasing it with the use of new domestic remineralizing agents, have not been thoroughly investigated. The paper evaluates the functional resistance of tooth enamel in elderly people living in St. Petersburg and investigates the possibility of increasing it using a domestic tool for remineralization of hard tooth tissues. 65 persons (12 men and 53 women) aged from 61 to 74 years living in St. Petersburg were under observation for 9 months. All patients were divided into 2 study groups. The 1st (control) group included 32 people who, during a visit to a dentist, underwent professional oral hygiene, as well as recommendations on oral care with the use of toothbrushes and toothpastes for the oral cavity. The 2nd (main) group included 33 people who also had recommendations on oral care, but it was recommended to complete oral care by applying a new domestic gel for teeth with a remineralizing ASEPT to their teeth. It was found that at the beginning of the study, the indicators of functional resistance of tooth enamel to acid in elderly people of groups 1 and 2 were almost the same and were, respectively, 2.22 ± 0.19 and 2.20 ± 0.17 conl. units. In elderly people of group 1, during the study period, there was a tendency to decrease the functional resistance of tooth enamel to 2.11 ± 0.17 units, while in elderly people of group 2, the functional resistance of tooth enamel significantly increased to 1.65 ± 0.17 units, which indicates the effectiveness of the remineralizing ASEPT gel used for teeth. The daily use of remineralizing ASEPT gel for teeth by elderly people of the 2nd group of the study during the clinical study allowed for an increase in the digital indicators of tooth enamel resistance by 26.36%, which is an important factor in preventing the development and/or recurrence of dental caries in old age. Therefore, it can be recommended to elderly people to include the use of this remineralizing agent for teeth in individual oral care activities.

KEY WORDS: elderly people; dental caries; caries prevention; tooth enamel resistance; remineralizing therapy; oral hygiene; St. Petersburg.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в крупных городах и сельской местности Российской Федерации отмечается увеличение средней продолжительности жизни людей [1, 2, 14]. Для стареющего человека важно вовремя получить квалифицированную медицинскую помощь, чтобы поддержание надлежащего качества жизни не легло тяжким бременем на плечи родственников, семьи и государства [10]. Потеря зубов обычно и является таким бременем, так как пожилому человеку стоматологическое ортопедическое лечение (зубное протезирование) не всегда удается осуществить за счет собственных финансовых средств в связи с его дороговизной, а протезы, изготавливаемые за счет средств бюджета, не всегда

функциональны и удобны для пациента [5]. Именно поэтому сохранение естественных зубов у пожилого человека имеет важное значение [12, 16, 17]. В то же время специалисты крайне мало внимания уделяют профилактике и своевременному лечению стоматологических заболеваний, которые являются основными причинами потери зубов у пожилых людей, главным образом — это хронический генерализованный пародонтит и осложненный кариес зубов [4, 9]. Этому способствует объективная реальность, что пожилые и старые люди не находятся под динамическим наблюдением у врачей [11, 13, 15].

Сегодня появились новые отечественные средства для профилактики основных стоматологических заболеваний, в том числе кариеса зубов, эффективность которых еще не оценена. По этой причине изучение их

клинической эффективности важно для дачи пациентам своевременных рекомендаций по их использованию. Это может улучшить стоматологическое здоровье людей старших возрастных групп, что является актуальной задачей современной мировой медицины.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить функциональную резистентность эмали зубов у пожилых людей, проживающих в Санкт-Петербурге, и исследовать возможности ее повышения с использованием отечественных средств для реминерализации твердых тканей зубов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в течение 9 месяцев находились 65 человек (12 мужчин и 53 женщины) в возрасте от 61 до 74 лет, проживающих в Санкт-Петербурге. Все пациенты были разделены на 3 группы исследования. В 1-ю (контрольную) группу вошли 32 человека (8 мужчин и 24 женщины), которым во время посещения врача-стоматолога была выполнена профессиональная гигиена полости рта по общепринятой методике [3], а также даны рекомендации по уходу за ротовой полостью с использованием применяемых ими обычно зубных щеток и зубных паст. Во 2-ю (основную) группу вошли 33 человека (4 мужчины и 29 женщин), которым во время посещения врача-стоматолога также были даны рекомендации по уходу за полостью рта с использованием применяемых ими обычно зубных щеток и зубных паст, но рекомендовалось завершать уход нанесением на зубы нового отечественного геля для зубов реминерализующего АСЕПТА (АО «ВЕРТЕКС», Санкт-Петербург, Россия). Этот гель, согласно аннотационной характеристике, содержит биомиметический гидроксиапатит, который способствует быстрой и эффективной минерализации эмали зубов [6, 8]. С помощью зубной щетки пациентам рекомендовалось распределять гель по поверхности зубов, создавать возможность его аппликации с твердыми тканями зубов на 1–2 минуты, а затем избытки геля сплевывать без последующего полоскания полости рта. Пациентов предупреждали, что индивидуальный уход за зубами следует осуществлять утром после завтрака и вечером после ужина перед сном. После применения геля реминерализующего рекомендовали в течение пол часа не принимать пищу и не пить.

Для оценки функциональной резистентности эмали зубов у пожилых людей, проживающих в Санкт-Петербурге, и исследования возможности ее повышения с использованием геля для зубов реминерализующего АСЕПТА была использована методика определения показателя ТЭР-теста по В.Р. Окушко [7]. Согласно методике, у пожилых людей исследование резистентности эмали проводили на одном из резцов верхней челюсти, для чего очищали коронку зуба от возможного зубного налета, высушивали ее, а затем наносили 1% раствор HCl, создавая на поверхности коронки каплю диаметром до 2 мм. Через 5 с каплю смывали дистиллированной водой, высушивали коронку зуба ватным шариком и на место протравливания наносили каплю 1% раствора метиленового синего, которую сразу удаляли сухим ватным шариком и оценивали кислотоустойчивость эмали в баллах, то есть ее резистентность, по интенсивности образовавшейся на коронковой части зуба окраске, которую регистрировали, сравнивая со стандартной 10-балльной шкалой оттенков синего цвета от 0 баллов (при полном отсутствии окрашивания протравленной части коронки зуба) до 10 баллов (при наиболее интенсивном окрашивании протравленной части коронки зуба в синий цвет).

На протяжении 9 месяцев клинического исследования функциональную резистентность эмали определяли сразу после проведения профессиональной гигиены полости рта, а затем через каждые 3 месяца. Таким образом, каждому пациенту оценку функциональной резистентности эмали проводили 4 раза.

Следует отметить, что в исследование включали только тех пациентов, у которых в полости рта было не менее 20 естественных зубов, не покрытых зубными коронками. Критерием исключения являлась большая утрата естественных зубов и несоблюдение комплайенса (отсутствие приверженности грамотному уходу за зубами и полостью рта), а именно адекватной гигиены полости рта, которую определяли с использованием упрощенного индекса гигиены полости рта Грина–Вермиллиона ОНI-S [3].

Исследование полностью соответствовало этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

Достоверность различий средних величин независимых выборок подвергали оценке при помощи параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения

и непараметрического критерия Манна–Уитни при отличии от нормального распределения показателей. Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилкса. Для статистического сравнения долей с оценкой достоверности различий применяли критерий Пирсона χ^2 с учетом поправки Мантеля–Хэнзеля на правдоподобие. Во всех процедурах статистического анализа считали достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости при этом был равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов 1-й и 2-й групп после проведения им профессиональной гигиены полости рта и перед началом клинического исследования отмечен хороший уровень гигиены полости рта (упрощенный индекс Грина–Вермиллиона (ОНИ-S) составил $0,88 \pm 0,24$ усл. ед.). На протяжении всех 9 месяцев проведения исследования у пациентов, вошедших в группы, значения упрощенного индекса Грина–Вермиллиона (ОНИ-S) не превышали 1,0 усл. ед.

Оценка резистентности эмали зубов у пожилых людей 1-й и 2-й групп исследования в начале клинического исследования показала, что значения функциональной резистентности эмали зубов к кислоте были практически одинаковыми и составляли, соответственно, $2,22 \pm 0,19$ и $2,20 \pm 0,17$ усл. ед. ($p \geq 0,05$). Спустя 3 месяца от начала клинического исследования и до его окончания у пожилых людей 1-й группы отмечалась некоторая тенденция к повышению функциональной резистентности эмали зубов (рис. 1). Спустя 9 месяцев от начала исследования функциональная резистентность эмали зубов к кислоте в 1-й группе пожилых людей составила $2,11 \pm 0,17$ ($p \geq 0,05$). Несмотря на незначительную положительную динамику функциональной резистентности эмали зубов у пожилых людей 1-й группы, следует говорить о том, что этот показатель ТЭР-теста характеризует высокую структурно-функциональную резистентность эмали [7].

У пожилых людей 2-й группы на протяжении всего клинического исследования выявлена достоверная тенденция к повышению функциональной резистентности эмали зубов к кислоте (рис. 2). Так, спустя 3, 6 и 9 месяцев от начала исследования у пожилых людей 2-й группы показатели функциональной резистентности эмали зубов равнялись, соответственно, $1,98 \pm 0,17$; $1,77 \pm 0,18$ и $1,65 \pm 0,17$ усл. ед. ($p \leq 0,05$).

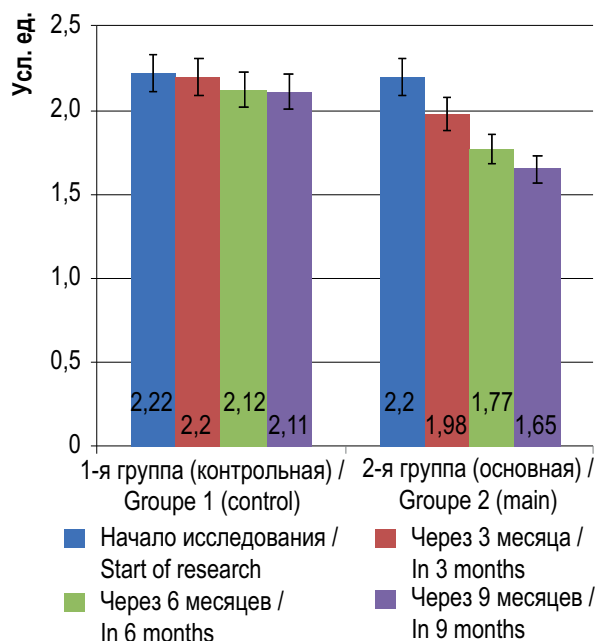


Рис. 1. Показатели функциональной резистентности эмали зубов у пожилых людей контрольной и основной групп на протяжении клинического исследования, усл. ед.

Fig. 1. Indicators of functional resistance of tooth enamel in elderly people of the control and main groups during the clinical study, conl. units

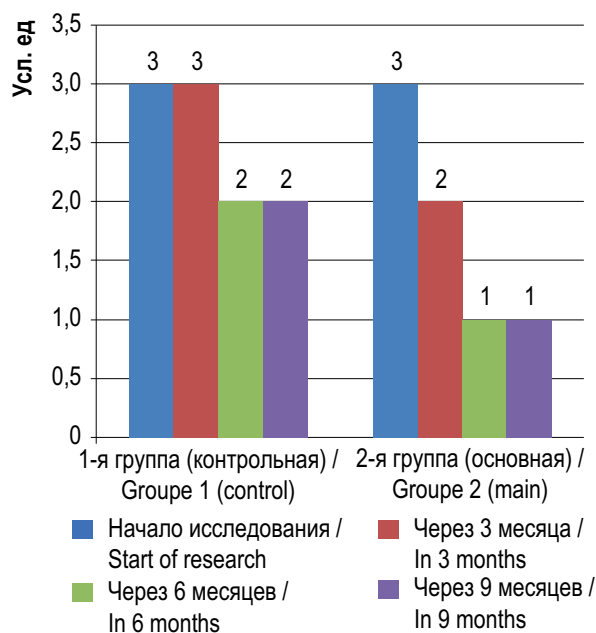


Рис. 2. Динамика показателей функциональной резистентности эмали зубов к кислоте у двух обследованных пожилых людей из 1-й и 2-й групп на протяжении клинического исследования, усл. ед.

Fig. 2. Dynamics of indicators of functional resistance of tooth enamel to acid in two examined elderly people from groups 1 and 2 during the clinical study, conl. units

На рисунке 2 представлена динамика показателей ТЭР-теста у пожилых людей из контрольной и основной групп исследования на протяжении всего клинического исследования.

Ухудшение индивидуальной гигиены полости рта у пожилых людей в связи с их психосоматическими заболеваниями и использованием в Санкт-Петербурге питьевой воды с малым содержанием фторид-иона может способствовать снижению резистентности эмали зубов. Только тщательный индивидуальный уход за полостью рта, регулярные (не реже 2 раз в год) мероприятия по профессиональной гигиене полости рта могут существенно улучшить стоматологическое здоровье пожилых людей, в том числе функциональную резистентность эмали зубов, что является основным фактором предупреждения возникновения кариеса зубов или его рецидивирования, что подтверждается результатами нашего исследования в отношении пожилых пациентов 1-й группы, у которых произошло повышение резистентности эмали зубов на 4,95%.

Ежедневное применение пожилыми людьми 2-й группы геля для зубов реминерализующего АСЕПТА в ходе клинического исследования позволило обеспечить положительную динамику показателей резистентности эмали зубов, которая достоверно отличалась от аналогичных в 1-й группе пожилых людей, хотя эти показатели, согласно оценочным рекомендациям ТЭР-теста [7], также характеризовали высокую структурно-функциональную резистентность эмали. Но при этом для пожилых людей 2-й группы исследования можно достоверно говорить о благоприятной динамике показателей ТЭР-теста, что свидетельствует о повышении функциональной резистентности эмали на 26,36%, что, очевидно, будет способствовать профилактике развития и/или рецидивирования кариеса зубов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что у пожилых людей, проживающих в Санкт-Петербурге, при общепринятых индивидуальных мероприятиях по уходу за полостью рта отмечается положительная тенденция динамики показателей функциональной резистентности эмали зубов. В то же время дополнительное использование пожилыми людьми к общепринятым мероприятиям по индивидуальному уходу за полостью рта современного отечественного геля для зубов реминерализующего АСЕПТА позволяет на протяжении 9 месяцев достоверно повысить функциональную рези-

стентность эмали зубов на 26,36%, что является важным фактором профилактики развития и/или рецидивирования кариеса зубов у пожилых людей. Именно поэтому можно рекомендовать лицам пожилого возраста при ежедневном уходе за полостью рта использование геля для зубов реминерализующего АСЕПТА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельских А.Н., Бельских О.А., Иорданишвили А.К. Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии. СПб.: Нордмедиздат; 2016.
2. Иорданишвили А.К. Гериатрическая стоматология. Руководство. СПб.: Человек; 2019.
3. Иорданишвили А.К. Геронтостоматология. Учебник. СПб.: Человек; 2022.
4. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Соматическое и стоматологическое здоровье долгожителей. Экология и развитие общества. 2016; 1(16): 51–4.

5. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта. Пародонтология. 2017; 2: 13–5.
6. Леонтьев В.К. Эмаль зубов как биокibernетическая система. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
7. Окушко В.Р. Физиология эмали и проблема кариеса зубов. Кишинев: Штница; 1989.
8. Солдатов В.С., Солдатова Л.Н., Иорданишвили А.К. Функциональная резистентность эмали у пациентов в период ортодонтического лечения и пути ее улучшения. Институт стоматологии. 2022; 4: 50–1.
9. Тытук С.Ю., Иорданишвили А.К. Стоматологическое здоровье при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. СПб.: Нордмедиздат; 2016.
10. Хорошинина Л.П. Предисловие. Гериатрия. Руководство. Под ред. Л.П. Хорошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 13–4.
11. Хорошинина Л.П. Особенности общения с гериатрическими пациентами и сбора анамнеза у пациентов пожилого и старческого возраста. Гериатрическая гастроэнтерология. Руководство. Под ред. Л.П. Хорошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 53–62.
12. Шулутко Б.И. К теории и практике диагноза и стратегии лечения. Медицина и образование. 2020; 1(5): 16–25.
13. Canaan T.J., Meehan S.C. Variations of structure and appearance of the oral mucosa. Dent. Clin. North. Am. 2005; 49(1): 1–14.
14. Fragiskos D. Oral surgery. New York; 2007.
15. Gandolfo S., Scully C., Carrozzo M. Oral medicine. Edinburgh-New York: Churchill Livingstone; 2006.
16. Hayflick L. New approaches to old age. Nature. 2000; 403: 365.
17. Macleod I., Crighton A. Practical oral medicine. London-Chicago: Quintessence Publishing; 2006.
5. Komarov F.I., Shevchenko Yu.L., Iordanishvili A.K. Dolgozhitel'stvo: remarki k patologii zubov i parodontata. [Longevity: remarks to the pathology of teeth and periodontium]. Parodontologiya. 2017; 2: 13–5. (in Russian).
6. Leont'yev V.K. Emal' zubov kak biokiberneticheskaya sistema. [Tooth enamel as a biocybernetic system]. Moskva: Geotar Media Publ.; 2016. (in Russian).
7. Okushko V.R. Fiziologiya emali i problema kariyesa zubov. [Physiology of enamel and the problem of dental caries]. Kishinev: Shchtnitsa; 1989. (in Russian).
8. Soldatov V.S., Soldatova L.N., Iordanishvili A.K. Funktsional'naya rezistentnost' emali u patsiyentov v period ortodonticheskogo lecheniya i puti yeye uluchsheniya. [Functional resistance of enamel in patients during orthodontic treatment and ways to improve it]. Institut stomatologii. 2022; 4: 50–1. (in Russian).
9. Tytyuk S.Yu., Iordanishvili A.K. Stomatologicheskoye zdorov'ye pri khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishechnika. [Dental health in chronic inflammatory bowel disease]. Sankt-Peterburg: Nord-medizdat Publ.; 2016. (in Russian).
10. Khoroshinina L.P. Predisloviye. Geriatriya. [Geriatrics]. Rukovodstvo. Pod red. L.P. Khoroshinoy. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2019: 13–4. (in Russian).
11. Khoroshinina L.P. Osobennosti obshcheniya s geriatricheskimi patsiyentami i sbora anamneza u patsiyentov pozhilogo i starcheskogo vozrasta. [Features of communication with geriatric patients and collection of anamnesis in elderly and senile patients]. Geriatricheskaya gastroenterologiya. Rukovodstvo. Pod red. L.P. Khoroshinoy. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2022: 53–62. (in Russian).
12. Shulutko B.I. K teorii i praktike diagnoza i strategii lecheniya. [To the theory and practice of diagnosis and treatment strategy]. Meditsina i obrazovaniye. 2020; 1(5): 16–25. (in Russian).
13. Canaan T.J., Meehan S.C. Variations of structure and appearance of the oral mucosa. Dent. Clin. North. Am. 2005; 49(1): 1–14.
14. Fragiskos D. Oral surgery. New York; 2007.
15. Gandolfo S., Scully C., Carrozzo M. Oral medicine. Edinburgh-New York: Churchill Livingstone; 2006.
16. Hayflick L. New approaches to old age. Nature. 2000; 403: 365.
17. Macleod I., Crighton A. Practical oral medicine. London-Chicago: Quintessence Publishing; 2006.

REFERENCES

DOI: 10.56871/UTJ.2023.97.73.010

УДК 612.39+613.21+642.58+641.1+371.71+303.621.322]-053.3

АНАЛИЗ ОШИБОК ПРИ ВВЕДЕНИИ ПРИКОРМОВ И ИХ ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА

© Светлана Вадимовна Баирова, Дарья Александровна Круглова

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

Контактная информация: Светлана Вадимовна Баирова — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. академика А.Ф. Тура. E-mail: svabar@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-5125-1094 eLIBRARY ID: 54305261 SPIN: 5578-7973**Для цитирования:** Баирова С.В., Круглова Д.А. Анализ ошибок при введении прикормов и их возможные последствия для детского организма // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 108–116. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.97.73.010>**Поступила:** 24.05.2023**Одобрена:** 01.08.2023**Принята к печати:** 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. Сбалансированное питание — одна из главных составляющих здоровья в любом возрасте, но особое значение оно приобретает у детей раннего возраста, ведь чем младше ребенок, тем существеннее влияние питания на его организм. Как недостаточное, так и избыточное поступление основных пищевых веществ и эссенциальных нутриентов может привести к нарушению физического развития, а изначально неправильное осуществление процесса кормления — к нарушению пищевого поведения. По оригинальной анкете проведен опрос родителей 132 детей в возрасте от 9 месяцев до 1 года 3 месяцев с последующим анализом ошибок во введении прикормов. Определены наиболее часто встречающиеся несоответствия и их последствия. Представлена распространенность выявленных у детей отклонений индекса массы тела (ИМТ) от средних значений, выделены конкретные факторы, на которые стоит обращать внимание участковым педиатрам при контроле питания ребенка с тем или иным значением ИМТ. Выполнена оценка сопутствующих нарушений формирования пищевого поведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: прикормы; индекс массы тела; пищевое поведение; дети раннего возраста; первый год жизни.

ANALYSIS OF ERRORS IN THE INTRODUCTION OF COMPLEMENTARY FOODS AND THEIR POSSIBLE CONSEQUENCES FOR THE CHILD'S BODY

© Svetlana V. Bairova, Daria A. Kruglova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Svetlana V. Bairova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician A.F. Tur. E-mail: svabar@mail.ru ORCID: 0000-0001-5125-1094 eLIBRARY ID: 54305261 SPIN: 5578-7973**For citation:** Bairova SV, Kruglova DA. Analysis of errors in the introduction of complementary foods and their possible consequences for the child's body. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):108-116. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.97.73.010>**Received:** 24.05.2023**Revised:** 01.08.2023**Accepted:** 01.09.2023

SUMMARY. Balanced nutrition is one of the main components of health at any age, but it acquires special importance in young children, because the younger the child, the more significant the effect of nutrition on his body. Both insufficient and excessive intake of essential nutrients and essential nutrients can lead to a violation of physical development, and initially incorrect implementation of the feeding process — to a violation of eating behavior. According to the original

questionnaire, a survey of parents of 132 children aged 9 months to 1 year 3 months was conducted, followed by an analysis of errors in the introduction of complementary foods. The most common inconsistencies and their consequences are identified. The prevalence of deviations of the body mass index (BMI) from the average values detected in children is presented, specific factors are highlighted that district pediatricians should pay attention to when monitoring the nutrition of a child with a particular BMI value. The assessment of concomitant disorders of the formation of eating behavior was performed.

KEY WORDS: complementary foods; body mass index; eating behavior; early childhood; the first year of life.

ВВЕДЕНИЕ

В 2019 году вышло переработанное и дополненное четвертое издание «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации», впервые утвержденной в феврале 2009 года на XVI Съезде педиатров России. В нем подробно описан порядок введения прикормов. В то же время в клинической практике высока частота встречаемости нарушений родителями правильности организации режима кормлений ребенка, введения прикормов и формирования у него пищевого поведения [1–5]. За последние несколько лет наблюдается также рост различных Интернет-ресурсов и книг, продвигающих кардинально отличающиеся от рекомендуемых подходы в питании детей раннего возраста, что способствует получению родителями недостоверных сведений и диктует еще большую необходимость педиатрического контроля [6].

В настоящее время существует достаточное количество сведений об оценке питания детей до года. В проведенных анализах было уделено внимание избыточному потреблению жидкости детьми на грудном вскармливании, использованию двух односторонних смесей при искусственном вскармливании, изначальному отсутствию режима кормлений [7]. Широко распространены публикации описательного характера как о частоте встречаемости ошибок в организации прикормов, так и об особенностях их введения в зависимости от состояния здоровья детей [8, 9], места проживания семьи [10]. Рассматривались характер вскармливания ребенка в ранний период и оценка первых продуктов прикорма на иммуногенность как факторов риска ранней сенсibilизации, введение прикормов детям с пищевой аллергией [11, 12].

Изучение проблем организации прикормов представлено не только в отечественной литературе. Анализ кормления детей раннего

возраста в Польше выявил несоответствия принятой модели питания по срокам прикормов и набору продуктов [13]. Была определена зависимость ранних сроков введения прикорма: в Китае — от уровня образования матерей и отсутствия их осведомленности от специалистов педиатрического звена [14], в Австралии — от возраста матерей (менее 25 лет), от семейного положения (матери-одиночки) [15], в США — от искусственного вскармливания с рождения [16]. В другом исследовании рассматривался вопрос влияния сроков введения прикормов на детский организм в виде достаточно близких (скорость роста и инфекционные заболевания) и более отдаленных (заболевания сердечно-сосудистой системы, целиакия, аллергические заболевания) последствий [17]. Вопросы высокого потребления белковых продуктов, раннее введение в детский рацион коровьего молока (в качестве дополнения к грудному) и в целом раннее начало прикорма описывалось в работе об оценке вскармливания бразильских детей с высоким и низким социально-экономическим статусом [18].

Нарушениям пищевого поведения у детей раннего возраста также посвящен ряд работ. Обсуждаются современные подходы к диагностике и коррекции. Наиболее распространенными нарушениями в амбулаторной практике названы: избирательность в пище, снижение аппетита и отказ от приема новой пищи по причине страха, беспокойства [20]. Рассмотрена роль прикормов в формировании пищевых предпочтений: параллель наличия определенных видов овощей и/или фруктов в составе прикорма и их дальнейшее потребление ребенком в школьном возрасте [21].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить соответствие введения прикормов рекомендациям «Национальной программы оптимизации вскармливания детей пер-

вого года жизни в Российской Федерации» по опорным критериям: сроки, продукты, объемы, скорость и порядок введения, проанализировать последствия выявленных нарушений: отклонений ИМТ и формирования пищевого поведения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опрос родителей 132 детей (64 мальчика и 68 девочек) в возрасте от 9 месяцев до 1 года 3 месяцев по оригинальной анкете. Критерии включения детей в исследование: доношенность, отсутствие патологий в раннем неонатальном периоде, отсутствие заболеваний на первом году жизни, отсутствие аллергических реакций. Оригинальная анкета состояла из четырех блоков вопросов: первый блок — общие данные (возраст, пол, весоростовые показатели при рождении и в настоящее время, вид родов, оценка по шкале Апгар, срок гестации, наличие аллергических реакций, постановки на учет у врачей-специалистов и заболеваний в течение первого года жизни), второй блок — вопросы вида и режима вскармливания в первые 4 месяца жизни, третий блок — вопросы введения прикормов, четвертый блок — вопросы режима питания и пищевого поведения.

Для оценки влияния ошибок в организации прикормов на физическое развитие детей как скрининговый метод использовался расчет индекса массы тела с учетом его динамики от момента рождения [19, 22]. Группу контроля составили дети со средним значением ИМТ при рождении и не имеющие отклонений данного показателя на момент наблюдения. Далее в каждой из четырех исследуемых групп детей с отклонением ИМТ были выделены наиболее частые ошибки во введении прикормов с последующим сравнением их встречаемости со встречаемостью аналогичных в группе контроля. В результате определены ведущие и дополнительные факторы для четырех отклонений ИМТ.

Статистическая обработка результатов проводилась в Microsoft Excel с использованием методов описательного статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Организация прикормов

Ошибки в сроках введения поделены на две группы: раннее и позднее введение основ-

ных прикормов и дополнительных продуктов. Раньше положенного чаще всего введены: творог (27%), хлеб пшеничный (23%), кисломолочные продукты (21%) — с 7 месяцев и ранее. Позже положенного срока: сливочное (73%) и растительное (65%) масло — позже первого/второго прикормов, желток яиц (68%) — с 8 месяцев и позже, рыба (54%) — с 9 месяцев и позже (рис. 1). Позднее введение яичного желтка может обуславливать недостаточное поступление животного белка и жира, кальция, витамина В₂, а рыбы — еще и полиненасыщенных жирных кислот, в том числе класса омега-3, витамина В₁₂.

Важно отметить своевременность перехода на кусочковое питание. 38% перешли ранее 9 месяцев, 31% — позже 10 месяцев. Поздний переход на кусочковое питание, как правило, приводит к нарушению пищевого поведения, выраженного, прежде всего, в отказе детей после года есть густую пищу [2].

Главной задачей прикорма является восполнение поступления в организм ребенка веществ, которых становится недостаточно в грудном молоке. Особое значение в этот период приобретают кальций, цинк и железо [23]. Проведен анализ продуктов, которые на

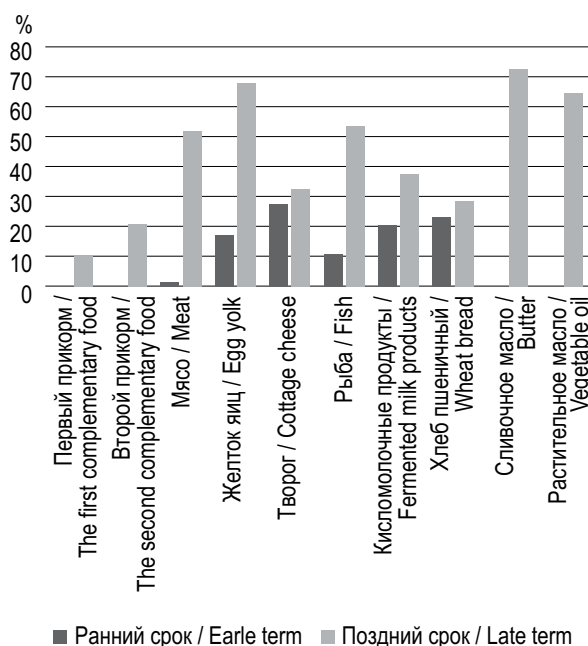


Рис. 1. Распространенность несоответствий введения прикормов и дополнительных продуктов по срокам введения

Fig. 1. The prevalence of inconsistencies in the introduction of complementary foods and additional products by the timing of introduction

момент опроса, то есть в возрасте ребенка от 9 месяцев до 1 года 3 месяцев, еще так и не введены, хотя, согласно Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, уже должны присутствовать в рационе. Чаще всего родители не используют в питании детей: фруктовый сок — 27%, рыбу — 15%, кисломолочные продукты и сливочное масло — по 12%. Соки — источник глюкозы, фруктозы, сахарозы, органических кислот (яблочной, лимонной и др.), калия, железа. Некоторые кисломолочные продукты содержат пребиотики, отдельные витамины и минеральные вещества.

Ошибки в объемах прикормов поделены на три группы: высокий стартовый объем, доведение основного прикорма/дополнительного продукта до объема выше или ниже рекомендуемого. Высокий стартовый объем (20 г и более) чаще всего выявлен: 52% у пшеничного хлеба, по 34% у мяса, творога. Доведение до объема выше рекомендуемого — у тех же продуктов, но с более высокой распространенностью: 64% у пшеничного хлеба, 60% у творога, 49% у мяса. Недоведение до необходимого объема очень ярко выражено у первого и второго прикормов, 95 и 94% соответственно (рис. 2).

Ошибки в скорости введения основных прикормов поделены на две группы: введение за укороченный период (менее 5 дней) и за удлиненный (от 8 дней и дольше). За укороченный период чаще были введены: у 34% первый и у 29% второй прикормы, а за удлиненный, который составил от 8 до 80 дней, — у 41% мясо.

Прослеживаются несоответствия в периодичности наличия в рационе кисломолочных продуктов и рыбы. Ежедневно кисломолочные продукты не получают 84% детей, реже двух раз в неделю рыба присутствует в рационе у 60% детей.

Рассматривая ошибки в порядке введения прикормов, можно отметить, что продукты начальных прикормов, отличающиеся от рекомендуемых, встретились у 17% детей. У 12% в качестве первого прикорма вводились: яблоко, картофель, абрикос, огурец, кефир, банан. У 10% в качестве второго прикорма: морковь, творог, банан, рисовые хлопья. Причем у 3% первый и второй прикормы были представлены мягкими кусочками овощей (брокколи, огурец), фруктов (абрикос, банан) или же смесью различных продуктов. Примеры: кабачок + картофель + курица + банан; тыква + яблоко + говядина + рисовые хлопья.

Отмечены также нарушения в начальных продуктах: у 16% детей при введении рыбы (прикорм начат с горбуши, форели, семги) и у 27% детей при введении фруктового пюре (прикорм начат с экзотических видов фруктов).

ОТКЛОНЕНИЯ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

У всех детей ИМТ при рождении был разный, то есть изначальные его отклонения наблюдались как в исследуемой группе, так и

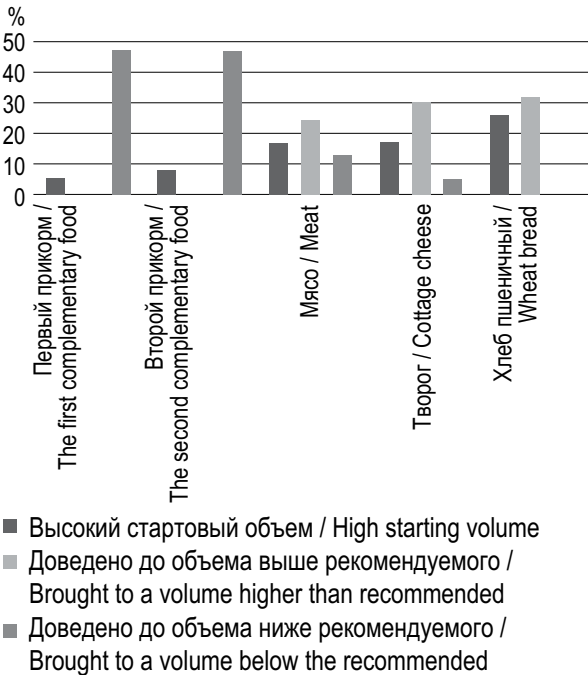


Рис. 2. Распространенность несоответствий введения прикормов и дополнительных продуктов по объемам введения

Fig. 2. Prevalence of inconsistencies in the introduction of complementary foods and additional products by volume of administration

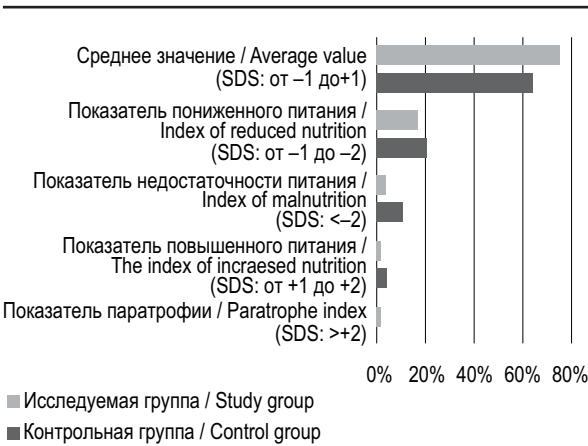


Рис. 3. Распределение детей по индексу массы тела при рождении

Fig. 3. Distribution of children by body mass index at birth

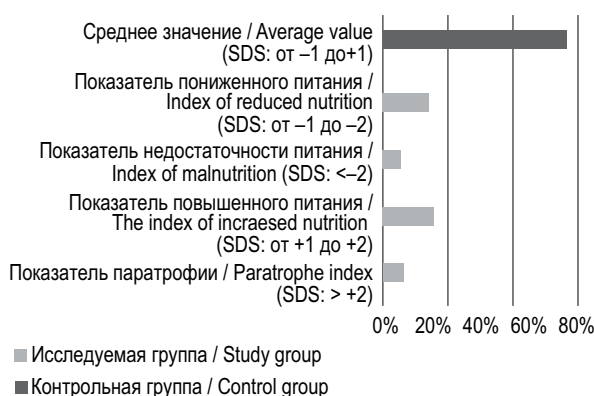


Рис. 4. Распределение детей по индексу массы тела на момент опроса

Fig. 4. Distribution of children by body mass index at the time of the survey

в группе контроля, наравне с тем, что дети со стартовым средним значением ИМТ также присутствовали в обеих группах. Группы приняты как сопоставимые (рис. 3).

Учен вид вскармливания исследуемых детей. Основную их часть составили дети на грудном вскармливании (74%), в небольших количествах присутствовало небольшое число детей на смешанном и на искусственном.

По итогам расчетов у 57% детей ИМТ на момент исследования соответствует средним значениям, а у 43% — не соответствует. В 14% случаев наблюдается пониженное питание (SDS от -1 до -2), в 6% — недостаточность питания (SDS < -2), в 16% — повышенное питание (SDS от +1 до +2) и в 7% — паратрофия (SDS > +2) (рис. 4).

У 79% детей с пониженным питанием (SDS от -1 до -2) снижение ИМТ произошло в течение первого года жизни: у 74% из среднего показателя и у 5% из показателя паратрофии при рождении. У оставшегося 21% детей ИМТ при рождении соответствовал показателю недостаточности питания, и на первом году жизни происходило его постепенное увеличение, но на данный момент повышение пока произошло только до значений пониженного питания. Эта часть детей не учитывалась в отборе факторов, влияющих на формирование пониженного питания.

Ведущие факторы: нерекомендуемые продукты (в том числе нерекомендуемой консистенции и не монокомпонентные) первого и второго прикормов, недоведение до необходимого объема и длительный период введения первого и второго прикормов; поздний срок введения мяса; отсутствие в рационе

творога, яичного желтка; нарушение периодичности потребления кисломолочных продуктов; несоблюдение пятиразового режима питания с длительным сохранением свободного вскармливания; подсаживание продуктов промышленного производства; при отказе от нового продукта родители предлагали его ребенку менее 10–15 раз. Дополнительные факторы: поздний срок введения фруктового пюре; нарушение периодичности потребления рыбы; отсутствие в рационе сливочного и растительного масла; использование в питании ребенка иных продуктов (колбаса, сосиски, шоколад); наличие 2–3 перекусов в день грудным молоком и фруктовым соком.

У 100% детей с недостаточностью питания (SDS < -2) снижение ИМТ произошло в течение первого года жизни: у 76% из среднего показателя, у 12% из показателя пониженного питания и у 12% из показателя недостаточности питания при рождении (но более высокого в сравнении с настоящей величиной).

Ведущие факторы: поздний срок введения, нерекомендуемые продукты, недоведение до необходимого объема первого и второго прикормов; поздние сроки введения мяса, рыбы; на момент исследования получают объем мяса ниже рекомендуемого по возрасту; нарушение периодичности потребления кисломолочных продуктов; сохранение свободного вскармливания до второго полугодия и далее; при отказе от нового продукта родители предлагали его ребенку менее 10–15 раз. Дополнительные факторы: поздний срок введения творога, яичного желтка; отсутствие в рационе рыбы, фруктового сока; ранний переход на кусочковое питание; наличие 2 перекусов в день грудным молоком и фруктами.

У 100% детей с повышенным питанием (SDS от +1 до +2) увеличение ИМТ произошло в течение первого года жизни: у 62% из среднего показателя, у 33% из показателя пониженного питания и у 5% из показателя повышенного питания при рождении (но более низкого в сравнении с настоящей величиной).

Ведущие факторы: короткий период введения первого и второго прикормов; объем мяса и хлеба пшеничного выше рекомендуемого по возрасту; несоблюдение пятиразового режима питания с длительным сохранением свободного вскармливания. Дополнительные факторы: короткий период введения творога; объем фруктового сока выше рекомендуемого по возрасту; поздний переход на кусочковое питание; наличие 2–3 перекусов в день фруктами, грудным молоком, печеньем, творогом.

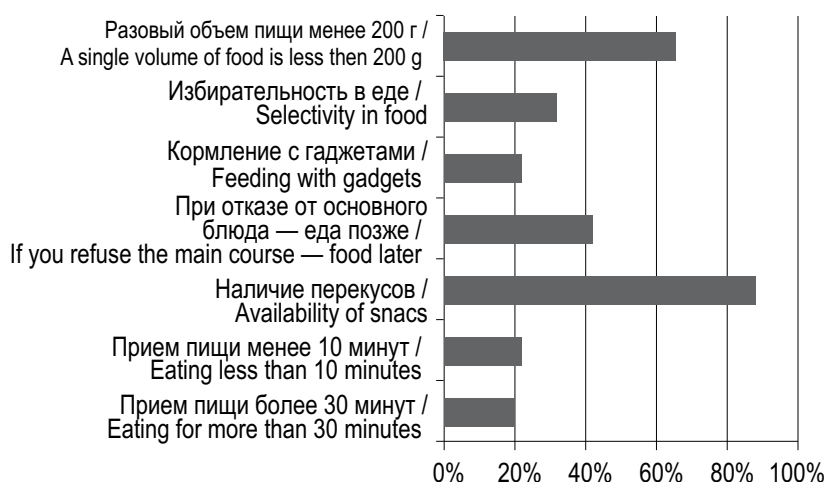


Рис. 5. Распространенность нарушений пищевого поведения

Fig. 5. Prevalence of eating disorders

У 100% детей с паратрофией ($SDS > +2$) увеличение ИМТ произошло в течение первого года жизни: у 89% из среднего показателя и у 11% из показателя недостаточности питания при рождении.

Ведущие факторы: короткий период введения первого и второго прикормов; ранний срок введения фруктового сока, творога; высокий стартовый объем творога, хлеба пшеничного, и объем этих продуктов выше рекомендуемого по возрасту; объем фруктового пюре выше рекомендуемого по возрасту; несоблюдение пятиразового режима питания с сохранением свободного вскармливания до сих пор; использование в питании ребенка иных продуктов (колбаса, сосиски, шоколад). Дополнительные факторы: высокий стартовый объем мяса, и объем выше рекомендуемого по возрасту; объем рыбы выше рекомендуемого по возрасту; отсутствие/раннее прекращение грудного вскармливания; наличие 3 перекусов в день фруктами, печеньем, выпечкой, творогом, фруктовым соком, грудным молоком.

НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

В формировании пищевого поведения у детей раннего возраста проведен контроль постоянного соответствия разового объема пищи 200 граммам (150 г твердой пищи и 50 мл жидкости), наличия избирательности в еде, использования родителями во время кормления гаджетов/игрушек/телевизора, действий родителей при отказе ребенка от основного блюда кормления, наличия пере-

кусов, их количества и состава, длительности одного приема пищи (рис. 5).

По итогам анализа 66% детей регулярно не съедают 200 г в одно кормление, преимущественно недоедая нужное количество твердой пищи. У 32% отмечена избирательность в отношении некоторых важных продуктов: 11% — рыба, 10% — овощи (кабачок, брокколи, картофель, тыква), по 4% — мясо, творог, по 3% — каши, яйца, 2% — кисломолочные продукты. 22% родителей допускают использование во время кормления ребенка гаджетов, игрушек или телевизора. При отказе ребенка от основного блюда родители в 44% случаев заменяли его другим видом еды из овощей, мяса или круп и в 42% — не настаивали, предлагая поесть позже. В 88% между тремя основными и двумя дополнительными приемами пищи родители предлагают ребенку перекусы. Чаще всего их количество составляет 2–3 раза в день, а состоят они в 27% из фруктов, в 22% — из воды, в 20% — из грудного молока. Были также выявлены перекусы более калорийными продуктами: овощи, выпечка, творог, печенье, оладьи. Длительность процесса приема пищи чаще всего (в 28 и 30% случаев соответственно) составляла 15–20 минут, но в остальных 42% была более долгой — свыше 30 минут, или более быстрой — менее 10 минут.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа выявлено, что наиболее распространены несоответствия в сроках введения и объемах основных прикормов и

дополнительных продуктов. Определены возможные последствия данных нарушений. С рождения и в течение первого года жизни наблюдается динамика ИМТ в зависимости от особенностей питания ребенка. В 43% случаев ИМТ на момент исследования не соответствует средним значениям. На снижение массы тела относительно возрастной и половой нормы значимы поздние сроки введения прикормов и отсутствие в рационе некоторых продуктов, в частности белковых. На увеличение массы тела влияет долгое сохранение свободного вскармливания, большие для возраста объемы потребления белковых и углеводных продуктов, несоблюдение пятиразового режима питания и обилие высококалорийных перекусов. Несоответствие сроков и неправильные объемы основных прикормов и дополнительных продуктов способствуют возникновению даже у детей раннего возраста таких вариантов нарушений пищевого поведения, как избирательность в еде и нежелание за раз съедать необходимый объем пищи. Это обуславливает длительность процесса приема пищи более 30 минут или менее 10 минут, иллюстрирующую недостаточное развитие у ребенка пищевого интереса. Неполноценное поступление пищевых веществ и эссенциальных нутриентов с основными или дополнительными приемами пищи в совокупности с отсутствием режима кормлений приводит к перекусам, состав которых не может до конца восполнить потребности детского организма и лишь увеличивает нагрузку на желудочно-кишечный тракт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, четко регламентирующая основные правила питания, но при этом организация прикормов у всех исследуемых детей не является достаточно грамотной. Педиатрам следует уделять больше внимания введению прикормов, так как нарушения правил могут воздействовать на здоровье ребенка, в раннем возрасте проявляясь в виде отклонений в физическом развитии и пищевом поведении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. 4-е издание, переработанное и дополненное. М.; 2019.
2. Баирова С.В., Обухова А.А., Карушева Д.М. Нарушение пищевого поведения у детей раннего возраста. Студенческая наука — 2018. Рецензируемые научно-практические материалы Всероссийского научного форума студентов и молодых ученых с международным участием: тез. докл. СПб.; 2018: 35.
3. Баирова С.В., Колтунцева И.В., Сахно Л.В. Ошибки вскармливания детей первого года жизни в практике участкового педиатра и их последствия. Детская медицина Северо-Запада: тез. докл. СПб.; 2021; 9(1): 38–9.
4. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Шабалов А.М. и др. Прикорм — важная составляющая рациона ребенка: влияние на здоровье и пути оптимизации. Педиатр. 2018; 9(2): 22–9. DOI: 10.17816/PED9222-29.
5. Воронцов И.М. Диетология развития — важнейший компонент профилактической педиатрии и валеологии детства. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 1997; 76(3): 57–61.

6. Камалова А.А. Обновленные европейские рекомендации по введению прикорма у детей — тема для размышлений. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(6): 92–8. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-92-98.
7. Ситникова А.Д., Леушина Е.С., Ляпунова Е.В. Ошибки при организации питания детей первого года жизни в городе Кирове. Сборник статей Международной медицинской конференции «Современные медицинские исследования». Кемерово; 2020: 12–4.
8. Алексеева А.В. Влияние состояния здоровья ребенка на сроки введения прикормов. Российский педиатрический журнал. 2019; 22(6): 359–65. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-6-359-365.
9. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В. и др. Прикорм, особенности введения. Клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16(4): 304–13. DOI: 10.15690/vsp.v16i4.1777.
10. Медражевская Я.А., Фик Л.А. Сравнительный анализ в осведомленности современных мам о правилах введения прикорма. Universum: медицина и фармакология. 2018; 8(53): 1–3.
11. Сугян Н.Г., Захарова И.Н. Продукты прикорма и здоровье младенца. Медицинский совет. 2022; 16(1): 122–7.
12. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р. и др. Введение прикорма и пищевая аллергия: новые исследования и современные клинические рекомендации. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16(3): 196–201. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1729.
13. Weker H., Barańska M., Riahi A. et al. Nutrition of infants and young children in Poland — Pitnuts 2016. Dev Period Med. 2017; 21(1): 13–28. DOI: 10.34763/devperiodmed.20172101.1328.
14. Yu C., Binns C.W., Lee A.H. The Early Introduction of Complementary (Solid) Foods: A Prospective Cohort Study of Infants in Chengdu, China. Nutrients. 2019; 11(4): 760. DOI: 10.3390/nu11040760.
15. Arora A., Manohar N., Hector D. et al. Determinants for early introduction of complementary foods in Australian infants: findings from the HSHK birth cohort study. Nutr J. 2020; 19(1): 16. DOI: 10.1186/s12937-020-0528-1.
16. Barrera C.M., Hamner H.C., Perrine C.G., Scanlon K.S. Timing of Introduction of Complementary Foods to US Infants, National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2014. J Acad Nutr Diet. 2018; 118(3): 464–70. DOI: 10.1016/j.jand.2017.10.020.
17. Agostoni C., Przyrembel H. The timing of introduction of complementary foods and later health. World Rev Nutr Diet. 2013; 108: 63–70. DOI: 10.1159/000351486.
18. Romulus-Nieuwelink J.J., Doak C., Albernaz E. et al. Breast milk and complementary food intake in Brazilian infants according to socio-economic position. Int J Pediatr Obes. 201; 6(2-2): 508–14. DOI: 10.3109/17477166.2010.512387.
19. Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков. Методические рекомендации. М.; 2017.
20. Павловская Е.В. Нарушения пищевого поведения у детей раннего возраста: современные подходы к диагностике и коррекции. Медицинский совет. 2021; 17: 32–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-2. № 17.
21. Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Шилина Н.М., Гурченкова М.А. Ранние этапы формирования пищевого поведения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(3): 125–9. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-125-129.
22. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. СПб.: Фолиант; 2009.
23. Solomons N.W., Vossenaar M. Nutrient density in complementary feeding of infants and toddlers. Eur J Clin Nutr. 2013; 67(5): 501–6. DOI: 10.1038/ejcn.2013.46.

REFERENCES

1. Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii. [National program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation]. 4-ye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. Moskva; 2019. (in Russian).
2. Bairova S.V., Obukhova A.A., Karusheva D.M. Narusheniye pishchevogo povedeniya u detey ranego vozrasta. Studencheskaya nauka — 2018. [Eating disorders in young children]. Retsenziruyemye nauchno-prakticheskiye materialy Vserossiyskogo nauchnogo foruma studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiyem: tez. dokl. Sankt-Peterburg; 2018: 35. (in Russian).
3. Bairova S.V., Koltuntseva I.V., Sakhno L.V. Oshibki vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v praktike uchastkovogo pediatri i ikh posledstviya. [Errors in feeding children in the first year of life in the practice of a local pediatrician and their consequences]. Detskaya meditsina Severo-Zapada: tez. dokl. Sankt-Peterburg; 2021; 9(1): 38–9. (in Russian).
4. Bulatova Ye.M., Bogdanova N.M., Shabalov A.M. i dr. Prikorm — vazhnaya sostavlyayushchaya ratsiona rebenka: vliyaniye na zdorov'ye i puti optimizatsii. [Complementary feeding is an important component of a child's diet: impact on health and ways to optimize it]. Pediatrio 2018; 9(2): 22–9. DOI: 10.17816/PED9222-29. (in Russian).
5. Vorontsov I.M. Diyetologiya razvitiya — vazhneyshiy komponent profilakticheskoy pediatrii i valeologii detstva. [Developmental dietetics is an essential component of preventive pediatrics and childhood valeology]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 1997; 76(3): 57–61. (in Russian).

6. Kamalova A.A. Obnovlennyye yevropeyskiye rekomendatsii po vvedeniyu prikorma u detey — tema dlya razmyshleniy. [Updated European recommendations on the introduction of complementary feeding to children — a topic for reflection]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2017; 62(6): 92–8. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-92-98. (in Russian).
7. Sitnikova A.D., Leushina Ye.S., Lyapunova Ye.V. Oshibki pri organizatsii pitaniya detey pervogo goda zhizni v gorode Kirove. [Mistakes when organizing meals for children of the first year of life in the city of Kirov]. Sbornik statey Mezhdunarodnoy meditsinskoy konferentsii «Sovremennyye meditsinskiye issledovaniya». Kemerovo; 2020: 12–4. (in Russian).
8. Alekseyeva A.V. Vliyaniye sostoyaniya zdorov'ya rebenka na sroki vvedeniya prikormov. [The influence of the child's health status on the timing of the introduction of complementary foods]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2019; 22(6): 359–65. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-6-359-365. (in Russian).
9. Skvortsova V.A., Borovik T.E., Bushuyeva T.V. i dr. Prikorm, osobennosti vvedeniya. [Complementary feeding, features of introduction]. Klinicheskiye sluchai. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2017; 16(4): 304–13. DOI: 10.15690/vsp.v16i4.1777. (in Russian).
10. Medrazhevskaya Ya.A., Fik L.A. Sravnitel'nyy analiz v osvedomlennosti sovremennykh mam o pravilakh vvedeniya prikorma. [A comparative analysis of the awareness of modern mothers about the rules for introducing complementary foods]. Universum: meditsina i farmakologiya. 2018; 8(53): 1–3. (in Russian).
11. Sugyan N.G., Zakharova I.N. Produkty prikorma i zdorov'ye mladentsa. [Complementary feeding products and baby health]. Meditsinskiy sovet. 2022; 16(1): 122–7. (in Russian).
12. Namazova-Baranova L.S., Vishnova Ye.A., Selimzyanova L.R. i dr. Vvedeniye prikorma i pishchevaya allergiya: novyye issledovaniya i sovremennyye klinicheskiye rekomendatsii. [Introduction of complementary feeding and food allergies: new research and modern clinical recommendations]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2017; 16(3): 196–201. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1729. (in Russian).
13. Weker H., Barańska M., Riahi A. et al. Nutrition of infants and young children in Poland — Pitnuts 2016. Dev Period Med. 2017; 21(1): 13–28. DOI: 10.34763/devperiodmed.20172101.1328.
14. Yu C., Binns C.W., Lee A.H. The Early Introduction of Complementary (Solid) Foods: A Prospective Cohort Study of Infants in Chengdu, China. Nutrients. 2019; 11(4): 760. DOI: 10.3390/nu11040760.
15. Arora A., Manohar N., Hector D. et al. Determinants for early introduction of complementary foods in Australian infants: findings from the HSHK birth cohort study. Nutr J. 2020; 19(1): 16. DOI: 10.1186/s12937-020-0528-1.
16. Barrera C.M., Hamner H.C., Perrine C.G., Scanlon K.S. Timing of Introduction of Complementary Foods to US Infants, National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2014. J Acad Nutr Diet. 2018; 118(3): 464–70. DOI: 10.1016/j.jand.2017.10.020.
17. Agostoni C., Przyrembel H. The timing of introduction of complementary foods and later health. World Rev Nutr Diet. 2013; 108: 63–70. DOI: 10.1159/000351486.
18. Romulus-Nieuwelink J.J., Doak C., Albernaz E. et al. Breast milk and complementary food intake in Brazilian infants according to socio-economic position. Int J Pediatr Obes. 201; 6(2-2): 508–14. DOI: 10.3109/17477166.2010.512387.
19. Peterkova V.A., Nagaeva E.V., Shiryayeva T.Yu. Otsenka fizicheskogo razvitiya detey i podrostkov. Metodicheskiye rekomendatsii [Assessment of physical development of children and adolescents. Guidelines]. Moskva, 2017. (in Russian).
20. Pavlovskaya Ye.V. Narusheniya pishchevogo povedeniya u detey rannego vozrasta: sovremennyye podkhody k diagnostike i korrektsii. [Eating disorders in young children: modern approaches to diagnosis and correction]. Meditsinskiy sovet. 2021; 17: 32–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-2.№17. (in Russian).
21. Pyr'yeva Ye.A., Gmoshinskaya M.V., Shilina N.M., Gurchenkova M.A. Ranniye etapy formirovaniya pishchevogo povedeniya. [Early stages of the formation of eating behavior]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2017; 62(3): 125–9. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-125-129. (in Russian).
22. Vorontsov I.M., Mazurin A.V. Propedevtika detskikh bolezney. [Propaedeutics of childhood diseases]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2009. (in Russian).
23. Solomons N.W., Vossenaar M. Nutrient density in complementary feeding of infants and toddlers. Eur J Clin Nutr. 2013; 67(5): 501–6. DOI: 10.1038/ejcn.2013.46.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.92.73.011

УДК 616.12-008+616.36-002-073.43+620.179.16+616.61-002.27

ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНО-ПЕЧЕНОЧНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ И ВЫРАЖЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

© Ксения Андреевна Кислюк^{1, 2}, Александр Николаевич Богданов^{1, 2}, Сергей Григорьевич Щербак^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

² Городская больница № 40 Курортного района. 191024, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9Б

Контактное лицо: Ксения Андреевна Кислюк — ассистент кафедры последипломного медицинского образования. E-mail: kislyuk.ks@gmail.com SPIN: 1894-8433

Для цитирования: Кислюк К.А., Богданов А.Н., Щербак С.Г. Диагностика сердечно-печеночного синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия и выраженности хронической болезни почек // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 117–124. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.92.73.011>

Поступила: 30.03.2023

Одобрена: 01.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. Развитие сердечно-печеночного синдрома, который определяется как сочетание хронической сердечной недостаточности и печеночной дисфункции, негативно влияет на течение и прогноз и требует своевременной диагностики. Общепринятые маркеры сердечно-печеночного синдрома в настоящее время отсутствуют. В статье рассматриваются возможности диагностики сердечно-печеночного синдрома при различной выраженности сердечной недостаточности, в том числе при сопутствующей хронической болезни почек с помощью ультразвуковых (эластометрия печени, эхокардиография) и лабораторных методов (индекс фиброза печени MELD-XI, уровень натрийуретического пептида — NT-proBNP). Установлено, что увеличение плотности печени по данным эластометрии коррелирует со снижением фракции выброса левого желудочка. Выявлена связь величины индекса фиброза печени MELD-XI и NT-proBNP, пороговые значения NT-proBNP, при которых увеличивается риск развития хронической болезни почек. Сочетанное использование эластометрии, определение индекса фиброза печени MELD-XI, фракции выброса левого желудочка и NT-proBNP позволяет диагностировать сердечно-печеночный синдром на ранней стадии и оптимизировать его лечение и прогноз.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечно-печеночный синдром; индексы фиброза печени; непрямая эластометрия печени; NT-proBNP; хроническая болезнь почек.

DIAGNOSTICS OF CARDIOHEPATIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON THE PRESENCE AND EXPRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

© Ksenia A. Kislyuk^{1, 2}, Aleksandr N. Bogdanov^{1, 2}, Sergey G. Sherbak^{1, 2}

¹ Saint Petersburg State University. Universitetskaya embankment, 7–9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

² City Hospital № 40 of the Kurortny District. Borisov st., 9B, Sestroretsk, Russian Federation, 191024

Contact information: Ksenia A. Kislyuk — Assistant of Postgraduate Medical Education Department. E-mail: kislyuk.ks@gmail.com SPIN: 1894-8433

For citation: Kislyuk KA, Bogdanov AN, Sherbak SG. Diagnostics of cardiohepatic syndrome in patients with chronic heart failure depending on the presence and expression of chronic kidney disease. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):117-124. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.92.73.011>

Received: 30.03.2023

Revised: 01.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. The development of cardio-hepatic syndrome, which is defined as a combination of chronic heart failure and liver dysfunction, negatively affects the course and prognosis and requires timely diagnosis. There are currently no generally accepted markers of cardiohepatic syndrome. The article discusses the possibilities of diagnosing cardio-hepatic syndrome with various severity of heart failure, including concomitant chronic kidney disease using ultrasound (liver elastometry, echocardiography) and laboratory methods (liver fibrosis index MELD-XI, natriuretic peptide level — NT-proBNP). It was found that increased liver stiffness by elastometry correlates with a decrease ejection fraction of left ventricular (LV EF). Also was found a relationship between the values of the liver fibrosis index MELD-XI and NT-proBNP, the threshold values of NT-proBNP, at which the risk of developing chronic kidney disease increases. The combined use of elastometry, determination of the liver fibrosis index MELD-XI, left ventricular ejection fraction and NT-proBNP allows early diagnosis of cardiohepatic syndrome and optimization of its treatment and prognosis.

KEY WORDS: cardiohepatic syndrome; liver fibrosis indices; indirect liver elastometry; NT-proBNP; chronic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

Длительный застой в печени при хронической сердечной недостаточности (ХСН) может приводить к развитию сердечно-печеночного синдрома (СПС), который определяется как клинико-лабораторный симптомокомплекс печеночной дисфункции и поражения печени в качестве органа-мишени [1]. Частота СПС при ХСН колеблется от 25 до 85,1% [2, 3], при острой сердечной недостаточности достигает 40% [4].

При развитии СПС выделяют 4 типа поражения печени: 1-й тип (гепатоцеллюлярный) характеризуется изолированным повышением концентрации трансаминаз; 2-й тип (холестатический) — повышением уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы; 3-й тип диагностируется при повышении концентрации общего билирубина; 4-й тип (смешанный) — при повышении нескольких лабораторных параметров [5].

Установлена ассоциация СПС с высоким функциональным классом ХСН, низкой фракцией выброса левого желудочка, нарушением функции почек, повышением концентрации мозгового натрийуретического пептида, нарушениями внутрисердечной гемодинамики и ремоделированием отделов сердца, маркерами цитолиза, холестаза, гипоальбуминемией, гиполипидемией и ухудшением общего прогноза [6–11].

Развитие СПС зависит от степени сердечной недостаточности, важнейшим методом диагностики которой является определение концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-терминального фрагмента (proBNP), коррелирующих с прогрессированием ХСН, снижением фракции выброса левого желудочка и риском летального исхода [12].

Для оценки структурных изменений печени при СПС необходим выбор адекватных методов диагностики, среди которых важное место занимают непрямая эластометрия (2D SWE), сравнимая по точности с «золотым стандартом» диагностики фиброза — биопсией печени [3], и индекс фиброза печени MELD-XI [8, 13].

Прогрессирование СПС ассоциировано с развитием недостаточности функции почек, однако структурно-функциональные изменения печени при ХСН в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) изучены недостаточно. Известно, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы запускает процессы фиброобразования не только в сердце и печени, но и в почках [14], причем степень снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ассоциирована с повышением плотности печени по данным индекса шкалы NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) [15]. Возможности сочетанного использования непрямой эластометрии печени и индексов фиброза печени для диагностики СПС, в том числе при наличии ХБП, не изучены.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможности диагностики сердечно-печеночного синдрома с помощью определения уровня NT-proBNP, индекса фиброза печени MELD-XI и оценки плотности печени по данным непрямой эластометрии у больных ХСН с различной фракцией выброса в зависимости от наличия и степени ХБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 235 больных ИБС с ХСН II–IV функционального класса (ФК),

в том числе без наличия ХБП III–IV стадий (СКФ < 60 мл/мин > 15 мл/мин) — 113 человек, и больные ИБС ХСН II–IV ФК в сочетании с ХБП III–IV стадий — 112 человек.

Среди пациентов было 122 женщины (52%) и 113 мужчин (48%), средний возраст больных составил 77,5 года для женщин и 70,8 года для мужчин. Достоверных различий по возрасту не выявлено.

Всем пациентам проводились сбор анамнеза, физикальный осмотр, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинина с расчетом СКФ, уровня NT-proBNP, ЭКГ, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, эхокардиография и непрямая эластометрия печени. Состояние печени оценивали по данным физикального осмотра, УЗИ, эластометрии и расчета индекса фиброза MELD-XI.

Критерии исключения: острый коронарный синдром, ХБП V стадии, солидные и гематологические опухоли, токсические, вирусные гепатиты, цирроз печени, пороки сердца, неспособность больного или его отказ от участия в исследовании. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определяли с помощью тест-системы Elecsys proBNP II. Критерием сердечной недостаточности независимо от величины фракции выброса левого желудочка считали концентрацию NT-proBNP более 125 пг/мл [16].

Эластометрия печени проводилась на аппарате экспертного класса Logiq E9. Стадирование печеночного фиброза для аппарата Logiq E9 соответствовало следующим значениям: норма (F1) 5,48–8,29 килопаскалей (кПа), умеренный фиброз (F2) 8,29–9,40 кПа, выраженный фиброз (F3) 9,40–11,9 кПа, цирроз (F4) > 11,9 кПа [17].

Индекс MELD-XI рассчитывали по формуле: $5,11 (\log(\text{билирубин})) + 11,76 (\log(\text{креатинин})) + 9,44$ [18, 19]. При индексе > 10,4 имеется высокий риск фиброза, < 10,4 — низкий [20, 21].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 12.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве диагностических маркеров СПС использовали оценку фракции выброса левого желудочка (ФВ), уровень NT-proBNP и индекса фиброза печени MELD-XI, степень жесткости печени по данным непрямой эластометрии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЖЕСТКОСТИ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Расчет степени жесткости печени проведен у 235 больных. В зависимости от данного показателя пациенты были разделены на подгруппы по шкале METAVIR (F1 — умеренная, F2 — средняя, F3 — выраженная жесткость печени, F4 — цирроз печени), по величине ФВ — с сохранной ФВ (сФВ — ФВ > 50%), промежуточной (пФВ — ФВ 40–49%) и низкой ФВ (нФВ — ФВ < 40%). Нормальная жесткость печени (F1) выявлена у 99 пациентов (42%), умеренное повышение плотности печени (F2) — у 87 человек (37%), выраженное повышение плотности печени (F3) — у 42 (18%) и цирроз (F4) — у 7 пациентов (3%) в группах с различной фракцией выброса. Статистически достоверных различий плотности печени у мужчин и женщин не выявлено. Установлено статистически значимое преобладание F2–F3 при значениях 8,29–9,40 кПа и 9,40–11,9 кПа соответственно при сниженной ФВ ЛЖ (менее 40%) по сравнению с пациентами с сохранной ФВ ($p < 0,05$) (рис. 1).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о перспективности совместной оценки плотности печени и ФВ как маркеров СПС у больных ХСН.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ NT-proBNP В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Оценка взаимосвязи уровня NT-proBNP со степенью тяжести ХСН по величине ФВ проведена у 140 пациентов. Уровень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, свидетельствующий о наличии ХСН, выявлен

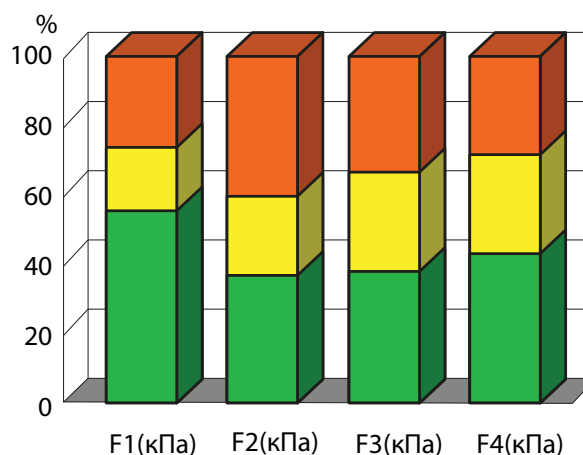


Рис. 1. Показатели плотности печени в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Fig. 1. Liver stiffness indicators depending on the left ventricular ejection fraction

у 90% больных (126 из 140). При этом нФВ была у 54 человек (42,9%), пФВ — у 32 (25,4%), нФВ — у 40 пациентов (31,7%). Медиана уровня NT-proBNP была достоверно выше ($p < 0,05$) у больных пФВ и нФВ по сравнению с сФВ.

Увеличение уровня NT-proBNP коррелировало со снижением ФВ: у 54 пациентов в группе сФВ среднее значение уровня NT-proBNP составило 1996,2 пг/мл, у 32 пациентов с пФВ — 4471,4 пг/мл и у 40 больных с нФВ — 8172,9 пг/мл, различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Полученные результаты подтверждают обратную корреляционную связь уровня NT-proBNP с выраженностью ХСН, в том числе при снижении ФВ [22].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ИНДЕКСА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ MELD-XI В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ХСН

Индекс MELD был предложен для оценки тяжести состояния больных циррозом печени и отражает функцию не только печени, но и почек [23]. Модифицированная шкала MELD-XI является адаптированной версией индекса фиброза печени MELD (без определения международного нормализованного отношения — МНО), что дает возможность использовать шкалу у пациентов, получающих антикоагулянты. Шкала MELD-XI позволяет оценить функцию печени и почек, риск летального исхода [24], долгосрочный прогноз (развитие сердечно-сосудистых событий и внутрибольничную смертность) при кардиальной патологии [14, 15]. Уровень MELD-XI $> 10,4$ является значимым предиктором летального исхода у пациентов с ХСН [18, 25], в связи с чем рекомендован как стратификатор риска при ХСН [26, 27].

Из 235 пациентов индекс MELD-XI $> 10,4$, свидетельствующий о высоком риске неблагоприятного прогноза, выявлен у 118 (50,2%) человек, $< 10,4$ — у 117 (49,8%) .

В группе пациентов с высоким риском неблагоприятного прогноза (MELD-XI $> 10,4$) при оценке фракции выброса сохраненная ФВ была у 32 пациентов (27,1%), промежуточная ФВ — у 36 пациентов (30,5%), низкая ФВ — у 50 пациентов (42,4%), $p < 0,05$ — в группе ФВ ЛЖ менее 40%.

Выявлена корреляция между плотностью печени по данным эластометрии и индексом MELD-XI $> 10,4$ баллов. Распределение пациентов в зависимости от жесткости печени было следующим: нормальная жесткость

печени (F1) — у 38 (32%) человек, у 49 (41,5%) — умеренное повышение плотности (F2), у 27 (23%) — выраженное повышение (F3) и у 4 (3,5%) — тяжелый фиброз (F4), по мере увеличения плотности печени выявлено достоверное повышение индекса MELD-XI $> 10,4$ ($p < 0,05$).

По мере снижения ФВ ЛЖ значение индекса MELD-XI достоверно увеличивалось (рис. 2).

Установлена также достоверная корреляция между нарастанием индекса MELD-XI и концентрацией NT-proBNP у больных ХСН ($R = 0,511$, $p < 0,05$) (рис. 3).

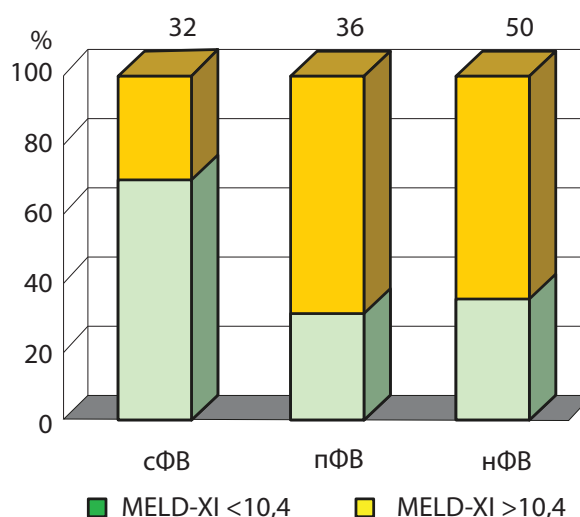


Рис. 2. Корреляция уровня MELD-XI и фракции выброса левого желудочка

Fig. 2. Correlation of MELD-XI index and left ventricular ejection fraction

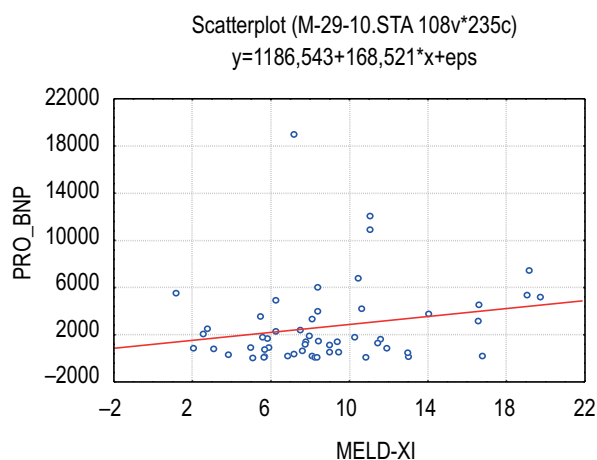


Рис. 3. Корреляционная связь индекса MELD-XI и уровня NT-proBNP

Fig. 3. Correlation of MELD-XI index and NT-proBNP level

Таким образом, определение индекса MELD-XI является важным методом диагностики печеночной дисфункции и кардиально-го фиброза печени у больных ХСН.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ NT-proBNP В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ХБП И ВЕЛИЧИНЫ ИНДЕКСА MELD-XI

Патогенетические механизмы ХСН, приводящие к развитию ХБП, обусловлены преимущественно развитием хронического системного воспаления вследствие воздействия провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α) и эндотелиальной дисфункцией периферических сосудов [28]. Установлено, что при развитии даже незначительной почечной дисфункции риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается на 40% [29].

В нашем исследовании установлена корреляция почечной дисфункции и уровня NT-proBNP: у 72 из 112 пациентов (64,3%) с ХБП III–IV стадии медиана концентрации NT-proBNP (3149 пг/мл, $R=0,540$, $p<0,05$) была достоверно выше, чем у 54 из 123 пациентов (43,9%) без ХБП (1440 пг/мл, $R=0,256$, $p=0,06$) (рис. 4).

Таким образом, высокий уровень NT-proBNP может рассматриваться, с одной стороны, как фактор, увеличивающий риск развития ХБП, что подтверждает мнение о значении воспаления в развитии ХСН и ХБП, с другой стороны — как суррогатный маркер системного воспаления [28].

Кроме того, установлена сильная положительная корреляция ($R=0,378$, $p=0,01$) между значением индекса MELD-XI $>10,4$, соответствующим высокому риску неблагоприятного прогноза, и повышением уровня NT-proBNP, а также достоверное повышение индекса MELD-XI $>10,4$ у пациентов с ХБП ($p<0,05$).

Был проведен анализ отношения рисков (OR) повышения уровня NT-proBNP в зависимости от наличия ХБП и снижения ФВ. Установлено, что уровень NT-proBNP более 1555 пг/мл увеличивает риск снижения ФВ в 7,63 раза ($p<0,05$), а концентрация NT-proBNP более 6058 пг/мл сопряжена с увеличением риска ХБП в 6,23 раза ($p<0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Жесткость печени по данным непрямой эластометрии увеличивается по мере снижения фракции выброса левого желудочка.

2. Индекс фиброза печени MELD-XI является показателем печеночной и почечной дис-

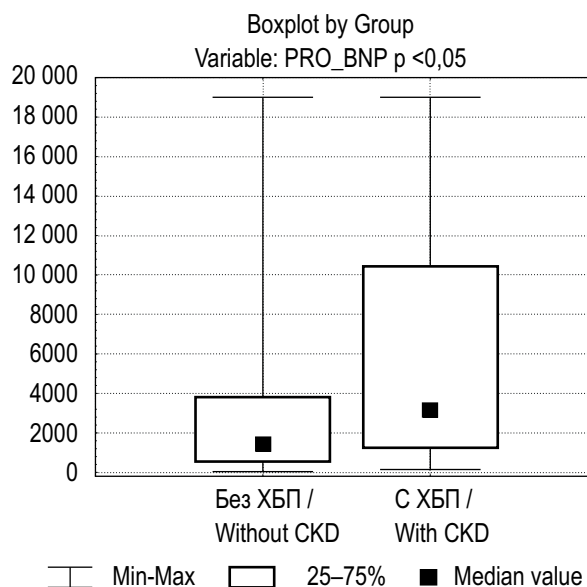


Рис. 4. Уровень NT-proBNP у пациентов в группах без ХБП и с ХБП

Fig. 4. NT-proBNP levels in patients in the groups without CKD and with CKD

функции при хронической сердечной недостаточности, что подтверждается корреляцией данного индекса со снижением фракции выброса левого желудочка, уровнем натрийуретического пептида и степенью хронической болезни почек.

3. Увеличение уровня натрийуретического пептида отражает не только прогрессирование сердечной недостаточности, но и степень почечной дисфункции.

4. Для своевременной диагностики и коррекции терапии при сердечно-печеночном синдроме у больных хронической сердечной недостаточностью необходимо комплексное обследование с использованием непрямой эластометрии печени, определением уровня натрийуретического пептида, индекса фиброза печени MELD-XI с учетом наличия и выраженности хронической болезни почек.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Л.Н., Ксенофонтова А.Г., Баюкова С.В. Сердечно-печеночный синдром: инновационная диагностика методом ультразвуковой эластографии. Клинические исследования. Евразийский кардиологический журнал. 2022; 1: 9–18. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-1-9-18.
2. Poelzl G., Ess M., Mussner-Seeber C. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. Eur J Clin Invest. 2012; 42(2): 153–63.
3. Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В. и др. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективного наблюдательного исследования, основанные на данных непрямой эластометрии. Кардиология. 2018; 58(S10): 20–32. DOI: 10.18087/cardio.2488.
4. Столбова С.К., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., Подзолков В.И. Клинико-лабораторные ассоциации индексов печеночного фиброза у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности II–IV функциональных классов. Кардиология. 2020; 60(5): 90–9.
5. Аришева О.С., Гармаш И.В., Сарлыков Б.К. Распространенность и прогностическое значение поражения печени при хронической сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия. 2021, 30(1): 70–4. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-70-74.
6. Соловьева А.Е., Сердечно-печеночный синдром при декомпенсации сердечной недостаточности: распространенность, предикторы, прогностическое значение. Эффекты и безопасность серелаксина. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2016.
7. Xanthopoulos A., Starling R.C., Kitai T., Triposkiadis F. Heart failure and liver disease cardiohepatic interactions. J Am Coll Cardiol. 2019; 2: 87–97.
8. Столбова С.К. Динамика показателей уровней гепсидина и индексы фиброза печени как предикторы прогрессирования ХСН у больных со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2020.
9. Абдуллаев Т.А., Сабуров М.Ю., Марданов Б.У. и др. Функция печени у больных хронической сердечной недостаточностью во взаимосвязи с клинико-гемодинамическими параметрами. Сердечная Недостаточность. 2012; 1: 9–12.
10. Allen L.A., Felker G.M., Pocock S. et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. Eur J Heart Fail. 2009; 2: 170–7. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn031.
11. Horwich T.B., Kalantar-Zadeh K., MacLellan R.W., Fonarow G.C. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. Am Heart J. 2008; 5: 883–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.043.
12. De Berardinis B., Gaggin H., Magrini L. et al. Comparison between admission natriuretic peptides, NGAL and sST2 testing for the prediction of worsening renal function in patients with acutely decompensated heart failure. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2015; 53(4). DOI: 10.1515/cclm-20.
13. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Столбова С.К., Толмачева А.В. Гепсидин и индекс фиброза печени MELD-XI как маркеры полиорганной недостаточности у пациентов хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(3): 25–29. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2529.
14. Brilla C.G. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis. Cardiovasc Res. 2000; 47(1): 1–3. DOI: 10.1016/s0008-6363(00)00092-4.
15. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Прогнозирование развития фиброза печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 6: 37–41.
16. Алиева А.М., Резник Е.В., Байкова И.Е., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Учебное пособие. М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2020.
17. LOGIQ E9 Shear Wave Elastography. <https://www.logiq-club.net>.
18. Столбова С.К. Динамика показателей уровней гепсидина и индексы фиброза печени как предикторы прогрессирования ХСН у больных со снижен-

- ной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2020: 21, 59.
19. Neuman D.M., Mihai A.A., Habib A. et al. MELD-XI: a rational approach to “sickest first” liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl.* 2007; 13(1): 30–7. DOI:10.1002/lt.20906
 20. Moller S., Bernardi M. Interaction of the heart and the liver. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2804–11.
 21. Poelzl G., Auer J. Cardiohepatic syndrome. *Curr Heart Fail Rep.* 2015; 12(1): 68–78.
 22. Алиева А.М., Резник Е.В., Байкова И.Е., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Учебное пособие. М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2020.
 23. Sheth M., Riggs M., Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2002; 2: 2. DOI: 10.1186/1471-230x-2-2.
 24. Lee D.S., Austin P.C., Rouleau J.L. et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA.* 2003; 290(19): 2581–7. DOI: 10.1001/jama.290.19.2581.
 25. Yamada T., Morita T., Furukawa Y. et al. Prognostic value of the combination of cardiac power index and model of endstage liver disease excluding INR (MELD-XI) score in patients admitted for acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018; 71(Issue 11): Supplement. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)31385-8.
 26. Yang J.A., Kato T.S., Shulman B.P. et al. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31(6): 601–10. DOI: 10.1016/j.healun.2012.02.027.
 27. Vela D. Low hepcidin in liver fibrosis and cirrhosis; a tale of progressive disorder and a case for a new biochemical marker. *Molecular Medicine.* 2018; 24: 5. DOI: 10.1186/s10020-018-0008-7.
 28. Paolo C. Colombo, Anjali Ganda, Geoffrey Lin et al. Inflammatory activation: cardiac, renal and cardiorenal interactions in patients with cardiorenal syndrome *Heart Fail Rev.* 2012; 17(2). DOI: 10.1007/s10741-011-9261-3.
 29. Dimopoulos K., Diller G.P., Koltsida E. et al. Prevalence, Predictors, and Prognostic Value of Renal Dysfunction in Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation.* 2008; 117: 2320–8.
 - [Cardiohepatic syndrome: innovative diagnostics using ultrasound elastography]. *Klinicheskiye issledovaniya. Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2022; 1: 9–18. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-1-9-18. (in Russian).
 2. Poelzl G., Ess M., Mussner-Seeber C. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42(2): 153–63.
 3. Solov'yeva A.Ye., Kobalava Zh.D., Villeval'de S.V. i dr. Prognosticheskoye znachenie plotnosti pecheni pri de-kompensatsii serdechnoy nedostatochnosti: rezul'taty prospektivnogo nablyudatel'nogo issledovaniya, osnovannyye na dannykh nepryamoy elastometrii. [Prognostic value of liver density in decompensated heart failure: results of a prospective observational study based on indirect elastometry data]. *Kardiologiya.* 2018; 58(S10): 20–32. DOI: 10.18087/cardio.2488. (in Russian).
 4. Stolbova C.K., Dragomiretskaya N.A., Belyayev Yu.G., Podzolkov V.I. Kliniko-laboratornyye as-sotsiatsii indeksov pechenochnogo fibroza u bol'nykh s dekom-pensatsiyei khronicheskoi serdechnoi nedo-statochnosti II–IV funktsional'nykh klassov. [Clinical and laboratory associations of hepatic fibrosis indices in patients with decompensated chronic heart failure of functional classes II–IV]. *Kardiologiya.* 2020; 60(5): 90–9. (in Russian).
 5. Arisheva O.S., Garmash I.V., Sarlykov B.K. Raspro-stranennost' i prognosticheskoye znachenie pora-zheniya pecheni pri khronicheskoy serdechnoy nedo-statochnost'yu. [Prevalence and prognostic significance of liver damage in chronic heart failure]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2021, 30(1): 70–4. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-70-74. (in Russian).
 6. Solov'yeva A.Ye., Serdechno-pechenochnyy sindrom pri dekom-pensatsii serdechnoi nedostatochnosti: raspro-stranennost', prediktory, prognosticheskoye znachenie. [Cardiohepatic syndrome in decompensated heart failure: prevalence, predictors, prognostic significance]. *Effekty i bezopasnost' serelaksina. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva;* 2016. (in Russian).
 7. Xanthopoulos A., Starling R.C., Kitai T., Triposkiadis F. Heart failure and liver disease cardiohepatic interactions. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 2: 87–97.
 8. Stolbova C.K. Dinamika pokazatelei urovnei gepsidina i indeksy fibroza pecheni kak prediktory progressirovaniya KHSN u bol'nykh so snizhennoi i sokhranenoii fraktsi-yei vybrosa levogo zheludochka. [Dynamics of hepcidin levels and liver fibrosis indices as predictors of CHF progression in patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction]. *Dis. ... kand. med. nauk. Moskva;* 2020. (in Russian).
 9. Abdullayev T.A., Saburov M.Yu., Mardanov B.U. i dr. Funktsiya pecheni u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu vo vzaimosvyazi s kliniko-gemodi-namicheskimi parametrami. [Liver function in patients with chronic heart failure in relation to clinical and he-

REFERENCES

1. Vasil'yeva L.N., Ksenofontova A.G., Bayukova S.V. Serdechno-pechenochnyy sindrom: innovatsionnaya diagnostika metodom ul'trazvukovoy elastografii.

- modynamic parameters]. *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2012; 1: 9–12. (in Russian).
10. Allen L.A., Felker G.M., Pocock S. et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail.* 2009; 2: 170–7. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn031.
 11. Horwich T.B., Kalantar-Zadeh K., MacLellan R.W., Fonarow G.C. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J.* 2008; 5: 883–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.043.
 12. De Berardinis B., Gaggin H., Magrini L. et al. Comparison between admission natriuretic peptides, NGAL and sST2 testing for the prediction of worsening renal function in patients with acutely decompensated heart failure. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2015; 53(4). DOI: 10.1515/cclm-20.
 13. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Stolbova S.K., Tolmacheva A.V. Gepsidin i indeks fibroza pecheni MELD-XI kak markery poliorgannoy nedostatochnosti u patsiyentov khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu s sokhranennoy i snizhennoy fraktsiyey vybroza levogo zheludochka. [Hepcidin and the MELD-XI liver fibrosis index as markers of multiple organ failure in patients with chronic heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2020; 19(3): 2529. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2529. (in Russian).
 14. Brilla C.G. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2000; 47(1): 1–3. DOI: 10.1016/s0008-6363(00)00092-4.
 15. Drapkina O.M., Zyatenkova Ye.V. Prognozirovaniye razvitiya fibroza pecheni u patsiyentov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu i metabolicheskimi sindromom. [Prediction of the development of liver fibrosis in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2016; 6: 37–41. (in Russian).
 16. Aliyeva A.M., Reznik Ye.V., Baykova I.Ye., Nikitin I.G. Klinicheskoye znachenie opredeleniya biomarkerov krovi u bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. [Clinical significance of determining blood biomarkers in patients with chronic heart failure]. *Uchebnoye posobiye.* Moskva: RNIMU im. N.I. Pirogova; 2020. (in Russian).
 17. LOGIQ E9 Shear Wave Elastography. <https://www.logiq-club.net>
 18. Stolbova C.K. Dinamika pokazateley urovnei gepsidina i indeksy fibroza pecheni kak prediktory progressirovaniya KHSN u bol'nykh so snizhennoy i sokhranennoy fraktsiyey vybroza levogo zheludochka. [Dynamics of hepcidin levels and liver fibrosis indices as predictors of CHF progression in patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction]. *Diss. ... kand. med. nauk.* Moskva; 2020: 21, 59. (in Russian).
 19. Heuman D.M., Mihas A.A., Habib A. et al. MELD-XI: a rational approach to “sickest first” liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl.* 2007; 13(1): 30–7. DOI: 10.1002/lt.20906.
 20. Moller S., Bernardi M. Interaction of the heart and the liver. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2804–11.
 21. Poelzl G., Auer J. Cardiohepatic syndrome. *Curr Heart Fail Rep.* 2015; 12(1): 68–78.
 22. Aliyeva A.M., Reznik Ye.V., Baykova I.Ye., Nikitin I.G. Klinicheskoye znachenie opredeleniya biomarkerov krovi u bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. [Clinical significance of determining blood biomarkers in patients with chronic heart failure]. *Uchebnoye posobiye.* Moskva: RNIMU im. N.I. Pirogova; 2020. (in Russian).
 23. Sheth M., Riggs M., Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2002; 2: 2. DOI: 10.1186/1471-230x-2-2.
 24. Lee D.S., Austin P.C., Rouleau J.L. et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA.* 2003; 290(19): 2581–7. DOI: 10.1001/jama.290.19.2581.
 25. Yamada T., Morita T., Furukawa Y. et al. Prognostic value of the combination of cardiac power index and model of endstage liver disease excluding INR (MELD-XI) score in patients admitted for acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018; 71(Issue 11): Supplement. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)31385-8.
 26. Yang J.A., Kato T.S., Shulman B.P. et al. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system. *J Heart Lung Transplant.* 2012; 31(6): 601–10. DOI: 10.1016/j.healun.2012.02.027.
 27. Vela D. Low hepcidin in liver fibrosis and cirrhosis; a tale of progressive disorder and a case for a new biochemical marker. *Molecular Medicine.* 2018; 24: 5. DOI: 10.1186/s10020-018-0008-7.
 28. Paolo C. Colombo, Anjali Ganda, Geoffrey Lin et al. Inflammatory activation: cardiac, renal and cardiorenal interactions in patients with cardiorenal syndrome. *Heart Fail Rev.* 2012; 17(2). DOI: 10.1007/s10741-011-9261-3.
 29. Dimopoulos K., Diller G.P., Koltsida E. et al. Prevalence, Predictors, and Prognostic Value of Renal Dysfunction in Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation.* 2008; 117: 2320–8.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.68.52.012

УДК 616.329/.33-008.17-078-089.191.1-089.87

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНАЦИИ РЕБАМИПИДА И ОМЕПРАЗОЛА С МОНОТЕРАПИЕЙ ОМЕПРАЗОЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ПЕРЕНЕСЕННОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЕЙ

© Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Александр Александрович Гнутов¹,
Юрий Павлович Успенский¹, Елена Юрьевна Калинина¹

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

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактная информация: Александр Александрович Гнутов — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: alexandr.gnutov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-3353-8232
SPIN: 3340-5065

Для цитирования: Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Успенский Ю.П., Калинина Е.Ю. Сравнительное исследование комбинации Ребамипида и Омепразола с монотерапией Омепразолом у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и перенесенной холецистэктомией // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 125–136. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.68.52.012>

Поступила: 30.06.2023

Одобрена: 30.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. Цель работы — изучение клинико-морфологических особенностей патологии пищевода у пациентов с перенесенной холецистэктомией, изучение особенностей иммуногистохимической экспрессии Ki-67, CDX2, VEGF, CD34, CD95. **Материалы и методы.** В исследование было включено 46 пациентов с показаниями к плановой холецистэктомии и сопутствующим диагнозом «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь». Из 46 пациентов 59% составляли женщины (n=27) и 41% — мужчины (n=19). Средний возраст — $38,7 \pm 5,5$ года. Перед оперативным вмешательством выполнялась фиброгастроэзофагоскопия с забором биоптатов. После выполнения холецистэктомии в зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на две группы: группа 1 (Омепразол 20 мг 2 раза в сутки 3 месяца), группа 2 (Омепразол 20 мг 2 раза в сутки и Ребамипид (Ребагит) 100 мг 3 раза в сутки 3 месяца). Через 12 месяцев после выполнения холецистэктомии выполнялась повторная фиброгастроэзофагоскопия с забором биоптатов. Характерные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни оценивались в динамике с помощью опросника GerdQ. Проведена гистологическая оценка биоптатов слизистой оболочки пищевода с иммуногистохимической оценкой экспрессии маркера пролиферации Ki-67, транскрипционного фактора CDX2, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF, маркера CD34 и CD95. **Результаты.** В группе 1 статистически значимых различий в уровне экспрессии CD95 (p=0,130) и CDX2 (p=0,066) до и после оперативного лечения не наблюдалось. Было выявлено статистически значимое увеличение экспрессии CD34 (p=0,003), VEGF (p=0,038) и увеличение индекса пролиферации Ki-67 (p=0,003). Статистически значимых изменений итогового балла по опроснику GerdQ не выявлено (p=0,264). В группе 2 статистически значимых различий в уровне экспрессии CD95, Ki-67, CDX2, CD34 и VEGF не получено (p=0,802; p=0,763; p=0,414; p=0,527 и p=0,453 соответственно). Было выявлено статистически значимое уменьшение итогового балла по опроснику GerdQ (p=0,038). **Выводы.** Повышение экспрессии маркера пролиферации Ki-67, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и CD34 у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью после перенесенной холецистэктомии свидетельствует об усилении воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, что может быть связано с увеличением роли желчных кислот в повреждающем действии рефлюксата. Назначение Ребамипида в сочетании с Омепразолом пациентам, перенесшим холе-

цистэктомии, привело к статистически значимо меньшим уровням маркеров пролиферации и ангиогенеза в эпителии пищевода через 12 месяцев после операции по сравнению с пациентами, получавшими Омепразол в режиме монотерапии. Применение Ребамипида способствовало также снижению итогового балла по опроснику GerdQ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; Ребамипид; Ki-67; CDX2; VEGF; CD34; CD95.

COMPARATIVE STUDY OF THE COMBINATION OF REBAMIPIDE AND OMEPRAZOLE WITH OMEPRAZOL MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND CHOLECYSTECTOMY

© Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Alexander A. Gnutov¹, Yury P. Uspenskiy¹, Elena Yu. Kalinina¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Almazov National Medical Research Centre. Akkuratova street, 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

Contact information: Alexander A. Gnutov — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: alexandr.gnutov@mail.ru ORCID: 0000-0002-3353-8232 SPIN: 3340-5065

For citation: Fominykh YuA, Gnutov AA, Uspenskiy YuP, Kalinina EYu. Comparative study of the combination of Rebamipide and Omeprazole with Omeprazole monotherapy in patients with gastroesophageal reflux disease and cholecystectomy. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):125-136. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.68.52.012>

Received: 30.06.2023

Revised: 30.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. Objective: to study the clinical and morphological features of the esophagus in patients with cholecystectomy, to study the features of immunohistochemical expression of Ki-67, CDX2, VEGF, CD34, CD95. **Materials and methods.** 46 patients with indications for elective cholecystectomy and a concomitant diagnosis of gastroesophageal reflux disease were included. Of the 46 patients, 59% are women (n=27) and 41% are men (n=19). The mean age was 38.7 ± 5.5 years. Before surgery, fibrogastroduodenoscopy with biopsy sampling was performed. After cholecystectomy, depending on the therapy, the patients were divided into two groups: group 1 (Omeprazole 20 mg 2 times a day for 3 months), group 2 (Omeprazole 20 mg 2 times a day and Rebamipide (Rebagit) 100 mg 3 times a day 3 months). 12 months after cholecystectomy, fibrogastroduodenoscopy was performed with biopsy sampling. The characteristic symptoms of gastroesophageal reflux disease were assessed over time using the GerdQ questionnaire. Histological evaluation of biopsy samples of the esophageal mucosa with immunohistochemical evaluation of the expression of the Ki-67 proliferation marker, CDX2 transcriptional disease, VEGF vascular endothelial inflammation, CD34 and CD95 growth markers was performed. **Results.** In group 1, there were no significant elevated levels of CD95 ($p=0.130$) and CDX2 ($p=0.066$) expression before and after surgical detection. An increase in the expression of CD34 ($p=0.003$), VEGF ($p=0.038$) and an increase in the Ki-67 proliferation index ($p=0.003$) was revealed statistically. There were no statistically significant changes in the results of the GerdQ score ($p=0.264$). In group 2, there were no statistically significant frequencies at the level of expression of CD95, Ki-67, CDX2, CD34 and VEGF ($p=0.802$; $p=0.763$; $p=0.414$; $p=0.527$ and $p=0.453$, respectively). A statistically significant decrease in the results of the score on the GerdQ questionnaire was revealed ($p=0.038$). **Conclusions.** Increased expression of the proliferation marker Ki-67, vascular endothelial growth of VEGF and CD34 in patients with gastroesophageal reflux disease after cholecystectomy of severe obstruction of inflammatory changes in the esophageal mucosa, which may be associated with an increase in the frequency of bile acids in the damaging effect of refluxate. The appointment of Rebamipide in relation to patients with Omeprazole in patients undergoing cholecystectomy is carried out to accurately determine the values of markers of proliferation and angiogenesis in the epithelium of the esophagus 12 months after surgery for the disease of patients who received Omeprazole in the monotherapy protocol. Also, the use of Rebamipide causes consequences for the final score on the GerdQ questionnaire.

KEY WORDS: gastroesophageal reflux disease; Rebamipide; Ki-67; CDX2; VEGF; CD34; CD95.

ВВЕДЕНИЕ

Лапароскопическая холецистэктомия на сегодняшний день является «золотым стандартом» в лечении симптоматической желчнокаменной болезни. Число операций, выполняемых в европейских странах, быстро росло в последние десятилетия, вместе с тем у существенной части пациентов после перенесенной холецистэктомии возобновляется прежняя симптоматика или появляются новые жалобы [11, 17]. Для обозначения этой проблемы в середине XX века был предложен термин «постхолецистэктомический синдром», который может включать в себя широкий спектр клинических проявлений: жалобы на боли или дискомфорт в правом подреберье, на непереносимость жирной пищи, на тошноту, рвоту, изжогу, метеоризм, диарею, желтуху

[19]. Постхолецистэктомический синдром может проявляться как в относительно раннем периоде после перенесенной операции, так и через месяцы или годы после оперативного вмешательства. По данным литературы, заболеваемость варьирует в пределах от 5 до 47%, а время появления симптомов — от 2 дней до 25 лет. Частота возобновления прежних симптомов у женщин составляет 43%, по сравнению с 28% среди пациентов мужского пола [22]. С точки зрения этиологии развитие постхолецистэктомического синдрома может быть обусловлено наличием сопутствующих заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь или функциональные расстройства верхних отделов желудочно-кишечного тракта, развитием физиологических изменений, включая увеличение частоты дуоденогастрального рефлюкса

Таблица 1

Причины постхолецистэктомического синдрома (по [16])

Table 1

Causes of postcholecystectomy syndrome (to [16])

Билиарные причины / Biliary causes	Панкреатические причины / Pancreatic causes	Другие заболевания желудочно-кишечного тракта / Other diseases of the gastrointestinal tract	Другие заболевания / Other diseases
<ul style="list-style-type: none"> Холедохолитиаз / Choledocholithiasis Билиарная стриктура / Biliary stricture Остаток пузырного протока / Remnant of the cystic duct Дисфункция сфинктера Одди / Sphincter of Oddi dysfunction Стенозирующий папиллит / Stenosing papillitis Злокачественное новообразование желчевыводящих путей / Malignant neoplasm of the biliary tract Холедохоцеле / Choledochocele Удвоение желчного пузыря / Duplication of the gallbladder Остаток желчного пузыря / Remnant of gallbladder Билиарный аскаридоз / Biliary ascariasis Компрессия желчевыводящих путей лигатурами / Compression of the biliary tract with a ligature Травма желчных протоков / Bile duct injury Утечка желчи / Bile leak 	<ul style="list-style-type: none"> Панкреатит / Pancreatitis Псевдокиста поджелудочной железы / Pancreatic pseudocyst Злокачественное новообразование поджелудочной железы / Malignant neoplasm of the pancreas <i>Pancreas divisum</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Gastroesophageal reflux disease Нарушения моторики пищевода / Esophageal motility disorders Язвенная болезнь / Peptic ulcer Мезентериальная ишемия / Mesenteric ischemia Внутрибрюшные спайки / Intra-abdominal adhesions Злокачественное новообразование кишечника / Malignant neoplasm of the intestine Синдром раздраженного кишечника / Irritable bowel syndrome Гепатит / Hepatitis Дуоденогастральный рефлюкс / Duodenogastric reflux Дивертикулит / Diverticulitis 	<ul style="list-style-type: none"> Психические расстройства / Mental disorders Ишемическая болезнь сердца / Cardiac ischemia Межреберная невралгия / Intercostal neuralgia Неврома / Neuroma Неврологические расстройства / Neurological disorders Недифференцированный болевой синдром / Undifferentiated pain syndrome

или нарушение всасывания желчных кислот, наличием резидуального или рецидивного холедохолитиаза, развитием дисфункции сфинктера Одди, психологического дистресса или наличием хирургических осложнений, таких как повреждение общего желчного протока или формирование послеоперационной грыжи [20] (табл. 1).

Ключевую роль в патогенезе постхолецистэктомического синдрома играет наличие органической патологии билиарного тракта, изменение динамики накопления и выделения желчи и нарушение нейрогуморальной регуляции. После холецистэктомии способность к накоплению желчи утрачивается, и желчь постоянно выделяется в двенадцатиперстную кишку, что создает условия для повышения частоты дуоденогастральных рефлюксов, приводит к стойкому повышению уровня холецистокинина, что, в свою очередь, способствует снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и увеличивает частоту эпизодов транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, формируя таким образом условия для возникновения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса [6–9, 21]. Так, было показано, что заброс дуоденального содержимого в просвет пищевода достоверно чаще происходит у пациентов, перенесших холецистэктомию ранее [18]. В условиях сочетанного воздействия желчных кислот, соляной кислоты, пепсина, трипсина и ферментов поджелудочной железы на эпителий пищевода могут запускаться процессы дифференцировки стволовых эпителиальных клеток в более устойчивый к воздействию кислоты и желчных кислот цилиндрический эпителий за счет снижения экспрессии транскрипционных факторов и маркеров дифференцировки плоскоклеточного эпителия (например, P63, SOX2, CK1, CK4) и активации экспрессии кишечных факторов транскрипции и маркеров дифференцировки (CDX2, CDX1, MUC2, TFF3) [4, 14]. Кроме того, желчные кислоты были идентифицированы как независимый фактор риска кишечной метаплазии в пищеводно-желудочном переходе. Однако точные механизмы влияния желчных кислот на развитие кишечной метаплазии до сих пор неясны [12, 27].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение клинико-морфологических особенностей патологии пищевода у пациентов с перенесенной холецистэктомией, изучение

особенностей иммуногистохимической экспрессии Ki-67, CDX2, VEGF, CD34, CD95.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена гистологическая оценка биоптатов слизистой оболочки пищевода с иммуногистохимической оценкой экспрессии маркера пролиферации Ki-67, транскрипционного фактора CDX2, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF, маркера CD34 и CD95. Биоптаты фиксировали в 10% забуференном формалине и заливали в парафин. Особенности гистологического строения исследуемых образцов изучали в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартной методике, предусмотренной производителем антител. Использовались поликлональные антитела Ki-67 (Diagnostic Bio Systems, USA), моноклональные антитела CDX2 (клон EP25; Diagnostic Bio Systems, USA), моноклональные антитела VEGF (клон VG1; Diagnostic Bio Systems, USA), моноклональные антитела CD34 (клон QBEnd/10; Diagnostic Bio Systems, USA) и моноклональные антитела мыши к FAS/CD95.

В исследование было включено 46 пациентов с показаниями к плановой холецистэктомии и сопутствующим диагнозом «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь». Из 46 пациентов 59% составляли женщины ($n=27$) и 41% — мужчины ($n=19$). Средний возраст — $38,7 \pm 5,5$ года. Перед оперативным вмешательством выполнялась фиброгастродуоденоскопия с забором биоптатов. После выполнения холецистэктомии в зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на две группы: группа 1 (Омепразол 20 мг 2 раза в сутки 3 месяца), группа 2 (Омепразол 20 мг 2 раза в сутки и Ребамипид (Ребагит) 100 мг 3 раза в сутки 3 месяца). Через 12 месяцев после выполнения холецистэктомии выполнялась повторная фиброгастродуоденоскопия с забором биоптатов. Характерные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни оценивались в динамике с помощью опросника GerdQ.

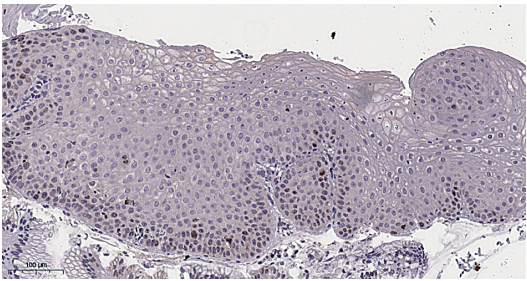
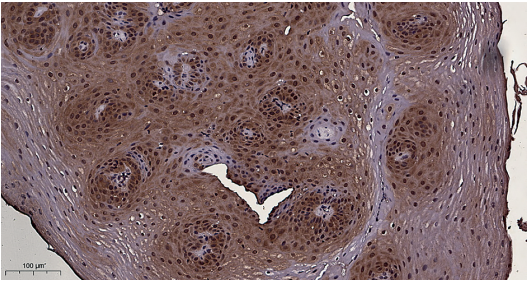
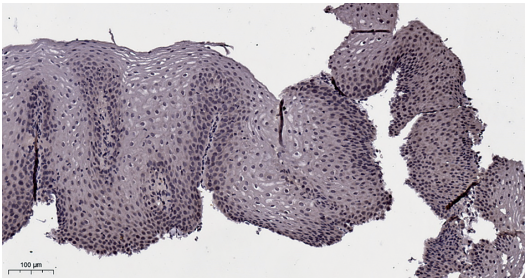
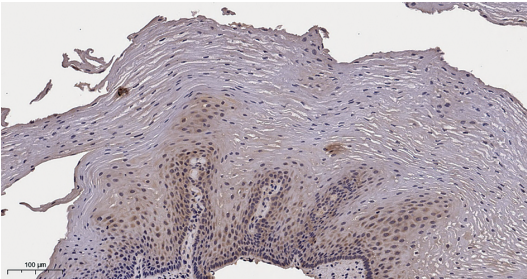
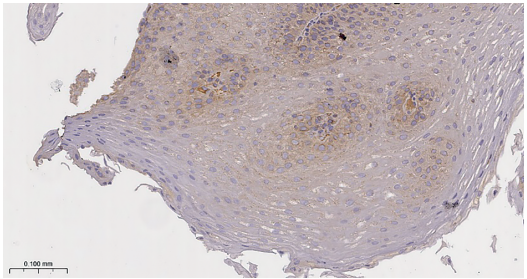
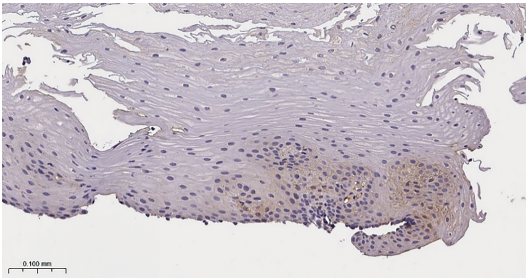
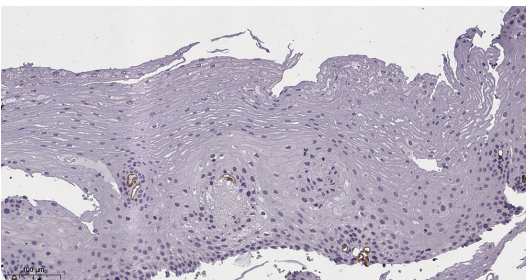
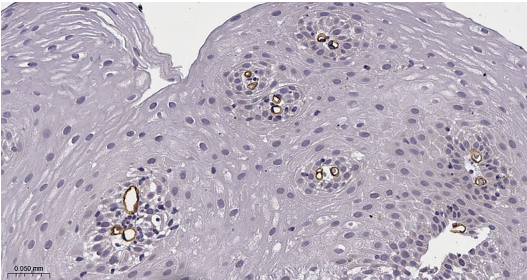
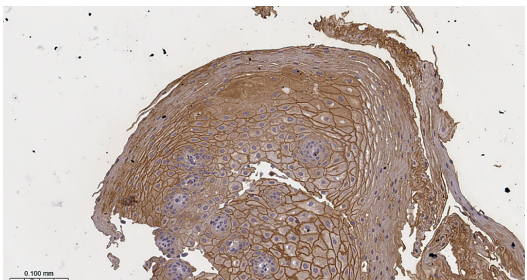
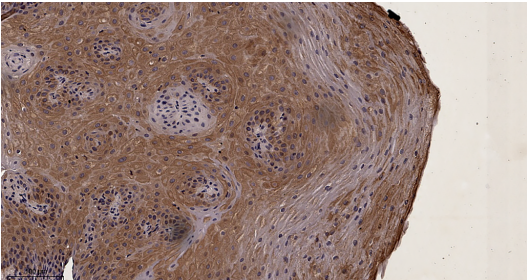
Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 23. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

Таблица 2

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода в группе 1 (Омепразол)

Table 2

Results of immunohistochemical study of biopsy samples of the esophageal mucosa in group 1 (Omeprazole)

	До операции / Before surgery	12 месяцев после операции / 12 months after surgery
Ki-67		
CDX2		
VEGF		
CD34		
CD95		

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода в группе 1 приведены в таблице 2. В группе 1 статистически значимых различий в уровне экспрессии кластера дифференциации CD95 до и после оперативного лечения выявлено не было ($p=0,130$) (рис. 1).

В группе пациентов, принимающих Омепразол, было также выявлено увеличение индекса пролиферации Ki-67, изменения были статистически значимыми ($p=0,003$) (рис. 2).

Вместе с тем экспрессия транскрипционного фактора CDX2 не изменилась ($p=0,066$). Экспрессия маркеров CD34 и VEGF оценивалась по количеству сосудов, экспрессирующих данный маркер, 1 — от 0 до 33% сосудов, 2 — от 34 до 66% и 3 — более 66%. При изучении экспрессии CD34 было выявлено статистически значимое увеличение ($p=0,003$) (рис. 3), экспрессия VEGF в группе 1 также увеличилась ($p=0,038$).

В группе 1 статистически значимых изменений итогового балла по опроснику GerdQ выявлено не было ($p=0,264$).

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода группы 2 приведены в таблице 3. Через 12 месяцев после холецистэктомии статистически значимых различий в уровне экспрессии CD95 выявлено не было ($p=0,802$) (рис. 4).

Изменения индекса пролиферации Ki-67 были статистически незначимыми ($p=0,763$) (рис. 5).

Экспрессия транскрипционного фактора CDX2 не изменилась ($p=0,414$). В экспрессии маркеров CD34 и VEGF статистически значимых изменений выявлено не было ($p=0,527$ и $p=0,453$ соответственно).

В группе 2 было выявлено статистически значимое уменьшение итогового балла по опроснику GerdQ ($p=0,038$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, в биоптатах слизистой оболочки пищевода у пациентов через 12 месяцев после выполненной холецистэктомии в группе 1 есть тенденция к возрастанию экспрессии маркера пролиферации Ki-67, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и CD34. В группе 2 статистически значимых изменений обнаружено не было.

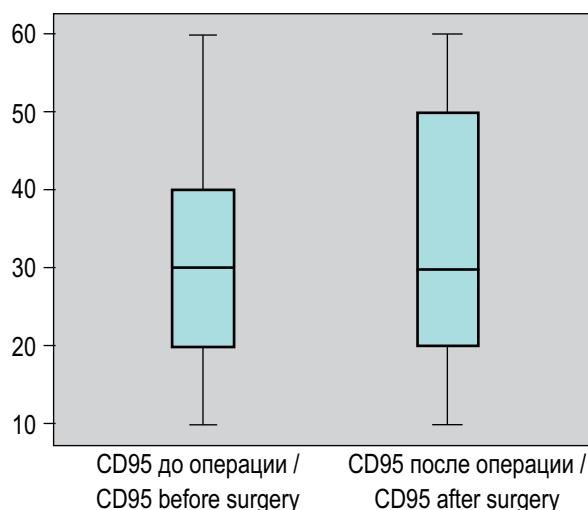


Рис. 1. Экспрессия CD95 (группа 1)

Fig. 1. CD95 expression (group 1)

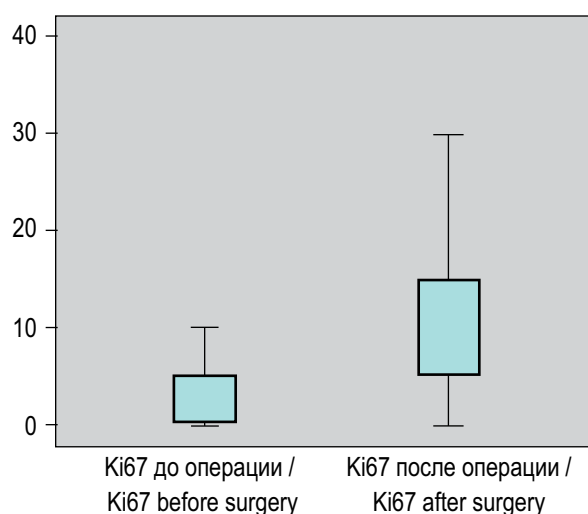


Рис. 2. Экспрессия Ki67 (группа 1)

Fig. 2. Ki67 expression (group 1)

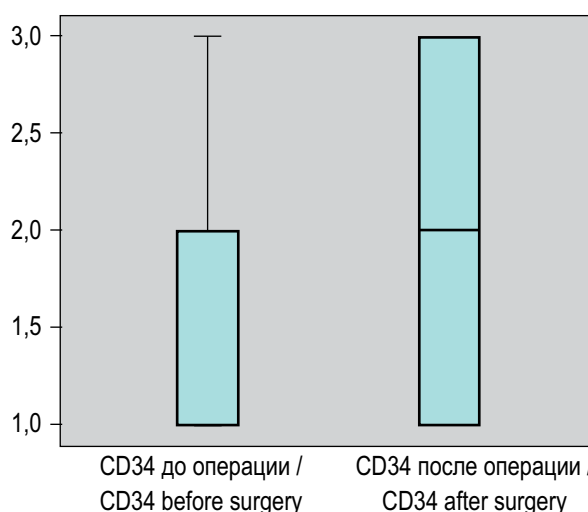


Рис. 3. Экспрессия CD34 (группа 1)

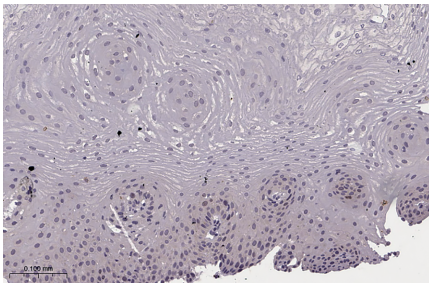
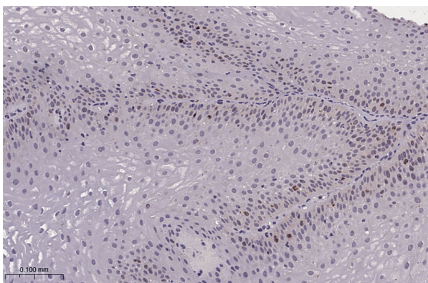
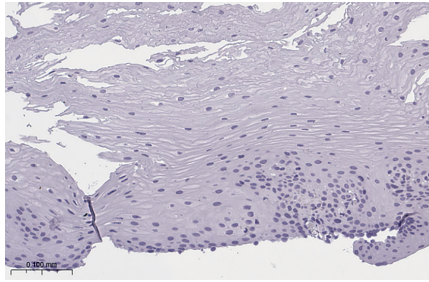
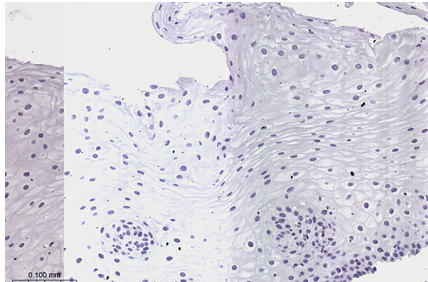
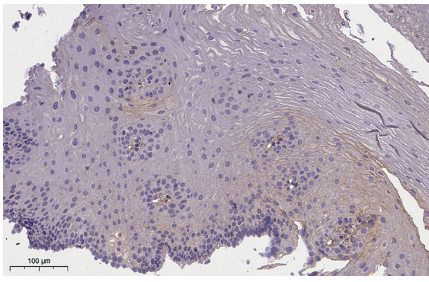
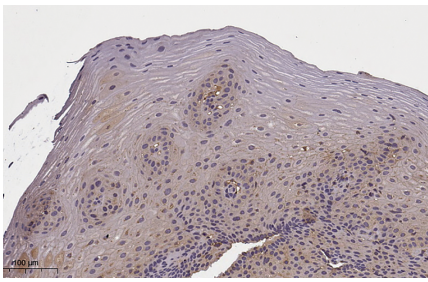
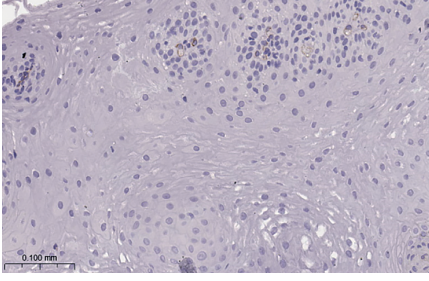
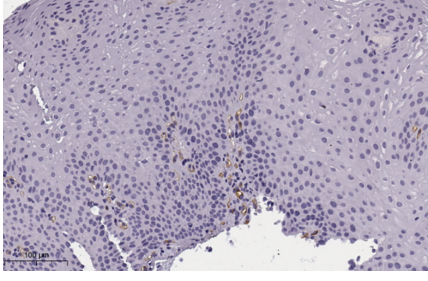
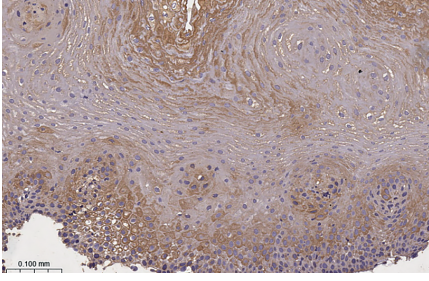
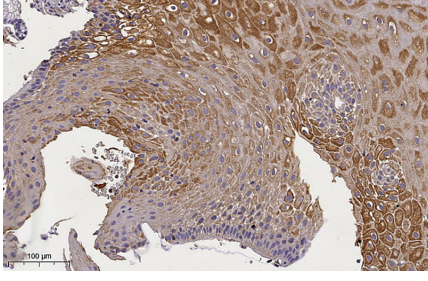
Fig. 3. CD34 expression (group 1)

Таблица 3

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода в группе 2 (Ребамипид и Омепразол)

Table 3

Results of immunohistochemical study of biopsy samples of the esophageal mucosa in group 2 (Rebamipide and Omeprazole)

	До операции / Before surgery	12 месяцев после операции / 12 months after surgery
Ki-67		
CDX2		
VEGF		
CD34		
CD95		

Согласно данным литературы, индекс клеточной пролиферации Ki-67 коррелирует с прогрессированием воспалительных изменений эпителия пищевода у пациентов с ГЭРБ. В работе М. Binato и соавт. у пациентов с ГЭРБ степеней A/B и C/D была выявлена повышенная экспрессия p53 и индекса Ki-67 по сравнению с пациентами с неизмененным эпителием пищевода. Среднее значение индекса Ki-67 у пациентов с нормальным эпителием составило 21,4%. У больных с эзофагитом легкой, средней и тяжелой степени индекс Ki-67 составил 30,8, 47,1 и 48,3% соответственно [10]. Таким образом, повышение Ki-67 у пациентов после перенесенной холецистэктомии отражает увеличение степени клеточной пролиферации на фоне воспалительных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF является одним из ключевых медиаторов, регулирующих ангиогенез. VEGF стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, способствует дифференцировке эндотелия, а также увеличивает проницаемость сосудистой стенки. VEGF играет важную роль не только в физиологическом, но и в патологическом ангиогенезе. Выявляемая при иммуногистохимическом исследовании экспрессия VEGF считается косвенным маркером ангиогенеза. А. Taddei и соавт. изучали экспрессию ЦОГ-2, базальные уровни простагландина E₂, пролиферативную активность, экспрессию VEGF в биоптатах пищевода без эзофагита, с неэрозивным эзофагитом, с эрозивным эзофагитом и с пищеводом Барретта — экспрессия VEGF в слизистой оболочке пищевода прогрессивно увеличивалась от контроля к неэрозивному эзофагиту, эрозивному эзофагиту и достигала максимальных значений в группе пищевода Барретта [24]. В статье J. Wasielica-Berger и соавт. исследовался уровень VEGF в биоптатах слизистой оболочки пищевода у пациентов с эрозивным эзофагитом, с неэрозивным эзофагитом и у здоровых добровольцев. Авторы обнаружили, что уровень VEGF был значительно выше у пациентов с эрозивным эзофагитом, чем у пациентов с неэрозивным эзофагитом или контрольной группой [25].

CD34 является трансмембранным фосфолипидопотеином, который играет важную роль в развитии и функционировании кровеносной системы. Также CD34 экспрессируется на эндотелиальных клетках, где он может принимать участие в процессах регуляции ангиогенеза и воспаления. CD34 обычно кор-

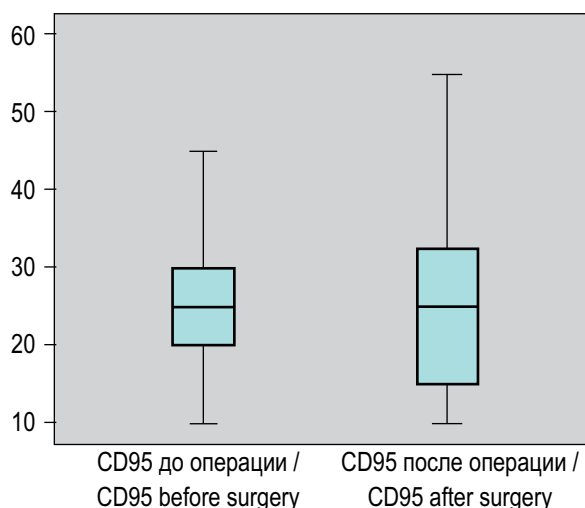


Рис. 4. Экспрессия CD95 (группа 2)

Fig. 4. CD95 expression (group 2)

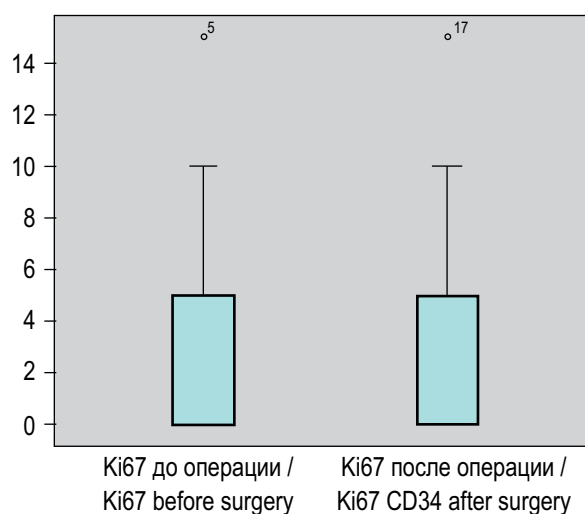


Рис. 5. Экспрессия Ki-67 (группа 2)

Fig. 5. Ki-67 expression (group 2)

релирует с экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF [1, 21, 23]. Повышение экспрессии CD34 и VEGF на эндотелиоцитах слизистой оболочки пищевода у пациентов, перенесших холецистэктомию, в нашем исследовании может отражать усиление ангиогенеза и репаративных процессов на фоне воспаления эпителия пищевода.

CDX2 — это каудально-связанный гомеобоксный транскрипционный фактор, который играет важную роль в эмбриогенезе и дифференциации кишечника. У взрослых экспрессия CDX2 обычно специфична для кишечного эпителия, однако при некоторых патологических состояниях, таких как кишечная метоплазия, может встречаться эктопическая экспрессия [13]. Рецептор Fas, также известный как CD95, принадлежит к группе рецепторов

смерти, которые присутствуют на поверхности многих клеток и инициируют апоптотический каскад [15]. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии динамики этих маркеров в обеих группах.

N. Yoshida и соавт. в своей работе показали, что применение Лансопризола и Ребамипида способствовало более выраженному снижению частоты рецидивов ГЭРБ в сравнении с монотерапией Лансопризолом [26]. В исследовании S. Hong и соавт. было показано, что назначение Эзомепразола и Ребамипида оказалось более эффективно при купировании симптомов ГЭРБ, чем монотерапия Эзомепразолом [16]. В актуальных клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2020) указывается возможность комбинированной терапии с применением ингибиторов протонной помпы и Ребамипида в рамках лечения дуоденогастроэзофагеального рефлюкса [2, 3, 5]. Было показано, что Ребамипид усиливает защитные свойства слизистой оболочки пищевода на различных моделях животных и у людей с ГЭРБ, вероятно, за счет антиоксидантного, противовоспалительного и цитопротекторного эффектов. В нашем исследовании в группе 1 статистически значимых изменений итогового балла по опроснику GerdQ выявлено не было, в отличие от группы 2, где было выявлено статистически значимое снижение итогового балла, что, вероятнее всего, связано с протективным воздействием Ребамипида.

ВЫВОДЫ

По данным литературы, под воздействием дуоденогастроэзофагеального рефлюкса могут запускаться процессы трансдифференцировки мультипотентных стволовых клеток в базальном слое эпителия пищевода в цилиндрический эпителий, при этом экспрессия CDX2 может предшествовать экспрессии других кишечных маркеров в воспаленном пищеводном эпителии. Однако по результатам нашего исследования статистически значимых изменений в экспрессии CDX2 в обеих группах не было.

Повышение экспрессии маркера пролиферации Ki-67, сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF и CD34 у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью после перенесенной холецистэктомии свидетельствует об усилении воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода,

что может быть связано с увеличением роли желчных кислот в повреждающем действии рефлюксата. Данные изменения требуют эндоскопического наблюдения за пациентами для ранней диагностики осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Назначение Ребамипида в сочетании с Омепразолом пациентам, перенесшим холецистэктомию, привело к статистически значимо меньшим уровням маркеров пролиферации и ангиогенеза в эпителии пищевода через 12 месяцев после операции по сравнению с пациентами, получавшими Омепразол в режиме монотерапии. Применение Ребамипида способствовало также снижению итогового балла по опроснику GerdQ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.

2. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. Терапевтический архив 2020; 92(12): 97–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200455.
3. Гурова М.М., Купреенко В.В. Клинико-функциональные особенности состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хроническими гастродуоденитами через 3 и 6 месяцев после проведения эрадикационной терапии. Педиатр. 2019; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Баррета. Т. 2. М.: Шико; 2011.
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
6. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Неинвазивная диагностика инфекции *Helicobacter pylori*. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(1): 17–22.
7. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы. Медицинский алфавит. 2020; 37: 11–6. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-37-11-16. EDN: QBJNZB.
8. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Филиппова В.Н. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс и патология билиарного тракта. Фарматека. 2021; 28(2): 54–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.54-59. EDN: BSSWFX.
9. Фоминых Ю.А., Гнутов А.А., Насыров Р.А. и др. Особенности поражения пищевода при постхолецистэктомическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 198(2): 121–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130.
10. Binato M., Fagundes R., Gurski R. et al. Immunohistochemical over expression of the p53 protein and Ki-67 (MIB-1) antigen in patients with GERD and chronic esophagitis. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2010; 18(3): 236–43. DOI: 10.1097/PAI.0b013e3181c49134. PMID: 20414055.
11. Bray F., Balcaen T., Baro E. et al. Increased incidence of cholecystectomy related to gallbladder disease in France: Analysis of 807,307 cholecystectomy procedures over a period of seven years. J. Visc. Surg. 2019; 156: 209–15. DOI: 10.1016/j.jvisc-surg.2018.12.003.
12. Debruyne P.R., Witek M., Gong L. et al. Bile acids induce ectopic expression of intestinal guanylylcyclase C Through nuclear factor-kappaB and Cdx2 in human esophageal cells. Gastroenterology. 2006; 130: 1191–206.
13. Eda A., Osawa H., Satoh K. et al. Aberrant expression of CDX2 in Barrett's epithelium and inflammatory esophageal mucosa. J Gastroenterol. 2003; 38(1): 14–22. DOI: 10.1007/s005350300001. PMID: 12560917.
14. Fang Y., Li W., Chen X. P63 Deficiency and CDX2 Overexpression Lead to Barrett's-Like Metaplasia in Mouse Esophageal Epithelium. Dig Dis Sci. 2021; 66(12): 4263–73. DOI: 10.1007/s10620-020-06756-8. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33469811; PMCID: PMC8286978.
15. Green D.R. Cell death and the immune system: getting to how and why. Immunol Rev. 2017; 277: 4–8. DOI: 10.1111/imr.12553.
16. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S. et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. Gut Liver. 2016 ; 10(6): 910–6. DOI: 10.5009/gnl1553728.
17. Lunevicius R., Nzenwa I.C., Mesri M. A nationwide analysis of gallbladder surgery in England between 2000 and 2019. Surgery. 2022; 171: 276–84. DOI: 10.1016/j.surg.2021.10.025.
18. Kunsch S. et al. Increased Duodeno-Gastro-Esophageal Reflux (DGER) in Symptomatic GERD Patients with a History of Cholecystectomy. Z Gastroenterol. 2009; 47: 744–8.
19. Schofer J.M. Biliary causes of postcholecystectomy syndrome. J Emerg Med. 2010; 39(4): 406–10. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.11.090. Epub 2008 Aug 23. PMID: 18722735.
20. Shabanzadeh D.M. The Symptomatic Outcomes of Cholecystectomy for Gallstones. J Clin Med. 2023; 12(5): 1897. DOI: 10.3390/jcm12051897. PMID: 36902684; PMCID: PMC10004100.
21. Shah Gilani S.N. et al. Gastroesophageal Mucosal Injury after Cholecystectomy: An Indication for Surveillance? J Am Coll Surg. 2017; 224(3): 319–26. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.003
22. Shirah B.H., Shirah H.A., Zafar S.H., Albeladi K.B. Clinical patterns of postcholecystectomy syndrome. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. 2018; 22(1): 52–7. DOI: 10.14701/ahbps.2018.22.1.52. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29536056; PMCID: PMC5845611.
23. Sidney L.E., Branch M.J., Dunphy S.E. et al. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors. Stem Cells. 2014; 32(6): 1380–9. DOI: 10.1002/stem.1661. PMID: 24497003; PMCID: PMC4260088.
24. Taddei A., Fabbioni V., Pini A. et al. Cyclooxygenase-2 and inflammation mediators have a crucial role in reflux-related esophageal histological changes and Barrett's esophagus. Dig Dis Sci. 2014; 59(5): 949–57. DOI: 10.1007/s10620-013-2975-4. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24357184.
25. Wasielica-Berger J., Rogalski P., Świdnicka-Siergiejko A. et al. Expression of VEGF, EGF, and Their Receptors in Squamous Esophageal Mucosa, with Correlations to Histological Findings and Endoscopic

- Minimal Changes, in Patients with Different GERD Phenotypes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(9): 5298. DOI: 10.3390/ijerph19095298. PMID: 35564692; PMCID: PMC9102479.
26. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N. et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(12): 3393–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1166-927.
 27. Zhang H., Qu X., Wang N. et al. Expression and significance of CDX2, FXR, and TGR5 in esophageal cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2022; 15(9): 354–63. PMID: 36237638; PMCID: PMC9547995.
-
- ## REFERENCES
1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. *Medicinskie laboratornye tekhnologii*. [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
 2. Andreev D.N., Maev I.V. Rebamipid: dokazatel'naya baza primeneniya v gastroenterologii. *Terapevticheskiy arkhiv* 2020; 92(12): 97–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200455. (in Russian).
 3. Gurova M.M., Kupreyenko V.V. Kliniko-funktsional'nyye osobennosti sostoyaniya verkhnikh otdelov zheludочно-kishechnogo trakta u detey s khronicheskimi gastroduodenitami cherez 3 i 6 mesyatsev posle provedeniya eradikatsionnoy terapii. [Clinical and functional features of the condition of the upper gastrointestinal tract in children with chronic gastro-duodenitis 3 and 6 months after eradication therapy]. *Pediatr*. 2019; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26. (in Russian).
 4. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. *Pishchevod Barreta. T. 2*. Moskva: Shiko Publ.; 2011. (in Russian).
 5. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni. [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease]. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. (in Russian).
 6. Uspenskiy Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Neinvazivnaya diagnostika infektsii helicobacter pylori. [Noninvasive diagnosis of helicobacter pylori infection]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2020; 2(1): 17–22. (in Russian).
 7. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A. Duodenogastroezofageal'nyy refluks: sovremennoye sostoyaniye problemy. [Duodenogastroesophageal reflux: current state of the problem]. *Meditinskiy al'favit*. 2020; 37: 11–6. DOI 10.33667/2078-5631-2020-37-11-16. EDN: QBJNZB. (in Russian).
 8. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Filippova V.N. Duodenogastroezofageal'nyy refluks i patologiya biliarnogo trakta. [Duodenogastroesophageal reflux and pathology of the biliary tract]. *Farmateka*. 2021; 28(2): 54–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.54-59. EDN: BSSWFX. (in Russian).
 9. Fominykh Yu.A., Gnutov A.A., Nasyrov R.A. i dr. Osobennosti porazheniya pishchevoda pri postkholektomicheskoy sindrome. [Features of esophageal damage in postcholecystectomy syndrome]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 198(2): 121–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-121-130. (in Russian).
 10. Binato M., Fagundes R., Gurski R. et al. Immunohistochemical over expression of the p53 protein and Ki-67 (MIB-1) antigen in patients with GERD and chronic esophagitis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2010; 18(3): 236–43. DOI: 10.1097/PAI.0b013e3181c49134. PMID: 20414055.
 11. Bray F., Balcaen T., Baro E. et al. Increased incidence of cholecystectomy related to gallbladder disease in France: Analysis of 807,307 cholecystectomy procedures over a period of seven years. *J. Visc. Surg*. 2019; 156: 209–15. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2018.12.003.
 12. Debruyne P.R., Witek M., Gong L. et al. Bile acids induce ectopic expression of intestinal guanylylcyclase C Through nuclear factor-kappaB and Cdx2 in human esophageal cells. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1191–206.
 13. Eda A., Osawa H., Satoh K. et al. Aberrant expression of CDX2 in Barrett's epithelium and inflammatory esophageal mucosa. *J Gastroenterol*. 2003; 38(1): 14–22. DOI: 10.1007/s005350300001. PMID: 12560917.
 14. Fang Y., Li W., Chen X. P63 Deficiency and CDX2 Overexpression Lead to Barrett's-Like Metaplasia in Mouse Esophageal Epithelium. *Dig Dis Sci*. 2021; 66(12): 4263–73. DOI: 10.1007/s10620-020-06756-8. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33469811; PMCID: PMC8286978.
 15. Green D.R. Cell death and the immune system: getting to how and why. *Immunol Rev*. 2017; 277: 4–8. DOI: 10.1111/imr.12553.
 16. Hong S.J., Park S.H., Moon J.S. et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016 ; 10(6): 910–6. DOI: 10.5009/gnl1553728.
 17. Lunevicius R., Nzenwa I.C., Mesri M. A nationwide analysis of gallbladder surgery in England between 2000 and 2019. *Surgery*. 2022; 171: 276–84. DOI: 10.1016/j.surg.2021.10.025.
 18. Kunsch S. et al. Increased Duodeno-Gastro-Esophageal Reflux (DGER) in Symptomatic GERD Patients

- with a History of Cholecystectomy. *Z Gastroenterol.* 2009; 47: 744–8.
19. Schofer J.M. Biliary causes of postcholecystectomy syndrome. *J Emerg Med.* 2010; 39(4): 406–10. DOI: 10.1016/j.jemermed.2007.11.090. Epub 2008 Aug 23. PMID: 18722735.
 20. Shabanzadeh D.M. The Symptomatic Outcomes of Cholecystectomy for Gallstones. *J Clin Med.* 2023; 12(5): 1897. DOI: 10.3390/jcm12051897. PMID: 36902684; PMCID: PMC10004100.
 21. Shah Gilani S.N. et al. Gastroesophageal Mucosal Injury after Cholecystectomy: An Indication for Surveillance? *J Am Coll Surg.* 2017; 224(3): 319–26. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.003.
 22. Shirah B.H., Shirah H.A., Zafar S.H., Albeladi K.B. Clinical patterns of postcholecystectomy syndrome. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2018; 22(1): 52–7. DOI: 10.14701/ahbps.2018.22.1.52. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29536056; PMCID: PMC5845611.
 23. Sidney L.E., Branch M.J., Dunphy S.E. et al. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors. *Stem Cells.* 2014; 32(6): 1380–9. DOI: 10.1002/stem.1661. PMID: 24497003; PMCID: PMC4260088.
 24. Taddei A., Fabbri V., Pini A. et al. Cyclooxygenase-2 and inflammation mediators have a crucial role in reflux-related esophageal histological changes and Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.* 2014; 59(5): 949–57. DOI: 10.1007/s10620-013-2975-4. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24357184.
 25. Wasielica-Berger J., Rogalski P., Świdnicka-Siergiejko A. et al. Expression of VEGF, EGF, and Their Receptors in Squamous Esophageal Mucosa, with Correlations to Histological Findings and Endoscopic Minimal Changes, in Patients with Different GERD Phenotypes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(9): 5298. DOI: 10.3390/ijerph19095298. PMID: 35564692; PMCID: PMC9102479.
 26. Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N. et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci.* 2010; 55(12): 3393–8. DOI: 10.1007/s10620-010-1166-927.
 27. Zhang H., Qu X., Wang N. et al. Expression and significance of CDX2, FXR, and TGR5 in esophageal cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2022; 15(9): 354–63. PMID: 36237638; PMCID: PMC9547995.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.13.58.013

УДК 796.071.4+340.624.2+796.011+611.1+616.1+616.7-008.6-089.4+615.832.9

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОБЩЕЙ ВОЗДУШНОЙ КРИОТЕРАПИИ И ВОЗДЕЙСТВИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ ТЕЛА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СИНДРОМА ПЕРЕТРЕНИРОВАННОСТИ

© Назар Джуманазарович Мамиев¹, Владимир Станиславович Василенко¹,
Екатерина Борисовна Карповская¹, Юлия Борисовна Семенова^{1, 3}, Наталья Сергеевна
Канавец¹, Баязит Ильнурович Зарипов², Екатерина Николаевна Хасанова³

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

² Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

³ Медико-санитарная часть № 70 — филиал СПб ГУП «Пассажиравтотранс». 195009, г. Санкт-Петербург, ул. Комсомола, 12

Контактная информация: Назар Джуманазарович Мамиев — ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: nazarmamiev1986@yandex.ru eLIBRARY ID: 50363944 SPIN: 9834-5762

Для цитирования: Мамиев Н.Д., Василенко В.С., Карповская Е.Б., Семенова Ю.Б., Канавец Н.С., Зарипов Б.И., Хасанова Е.Н. Обоснование использования общей воздушной криотерапии и воздействия отрицательного давления в нижней части тела для профилактики синдрома перетренированности // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 137–155. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.13.58.013>

Поступила: 24.07.2023

Одобрена: 16.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Повышение эффективности тренировочного процесса у спортсменов возможно в результате применения новых подходов, оптимизирующих тренирующие воздействия. Меры профилактики остаются единственным способом борьбы с синдромом перетренированности. Особое значение придается мероприятиям, ускоряющим восстановление сразу после тренировки. **Цель** — изучить эффективность воздействия отрицательного давления в нижней части тела и общей воздушной криотерапии для профилактики перенапряжения и синдрома перетренированности у спортсменов в видах спорта с преимущественным развитием выносливости. **Материалы и методы.** В исследование на протяжении двух лет были включены 67 спортсменов, представителей циклических видов спорта. На первом этапе воздействие отрицательного давления в нижней части тела и общая воздушная криотерапия для постнагрузочного восстановления спортсменов не применялись. На втором этапе восстановительные процедуры были внедрены в учебно-тренировочный процесс. До и после 10-дневного курса, а также по завершении контрольного и экспериментального этапов у спортсменов были проведены клинические, биохимические и иммунологические исследования. **Результаты.** Установлено разнонаправленное воздействие отрицательного давления в нижней части тела и общей воздушной криотерапии на показатели адаптационного потенциала спортсменов на фоне высоких физических нагрузок. Воздействие отрицательного давления в нижней части тела оказало положительное влияние на адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы за счет снижения уровня эндогенной интоксикации и нормализации процессов метаболизма. Общая воздушная криотерапия повысила адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы в меньшей степени, но при этом за счет стимуляции клеточного иммунитета снизила заболеваемость ОРВИ. **Выводы.** Результаты исследования можно использовать для повышения адаптационного потенциала и эффективного постнагрузочного восстановления у спортсменов циклических видов спорта. Исследования в данном направлении будут продолжены для выявления возможности сопряженного использования воздействия отрицательного давления в нижней части тела и криотерапии в тренировочном процессе спортсменов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перетренированность; синдром перетренированности; сердечно-сосудистая система; отрицательное давление в нижней части тела; общая воздушная криотерапия; спортсмены.

RATIONALE FOR USE OF WHOLE-BODY CRYOTHERAPY AND LOW BODY NEGATIVE PRESSURE DEVICE FOR PREVENTION OF OVERTRAINING SYNDROME

© Nazar D. Mamiev¹, Vladimir S. Vasilenko¹, Ekaterina B. Karpovskaya¹, Yulia B. Semenova^{1,3}, Natalia S. Kanavets¹, Bayazit I. Zaripov², Ekaterina N. Hasanova³

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Mariinsky Hospital. Liteyny ave., 56, Saint Petersburg, Russian Federation, 191014

³ Medical and sanitary unit No 70 of Saint-Petersburg State Unitary Enterprise “Passazhiravtotrans”. Komsomola str., 12, Saint Petersburg, Russian Federation, 195009

Contact information: Nazar D. Mamiev — Assistant of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: nazarmamiev1986@yandex.ru eLIBRARY ID: 50363944 SPIN: 9834-5762

For citation: Mamiev ND, Vasilenko VS, Karpovskaya EB, Semenova YuB, Kanavets NS, Zaripov BI, Hasanova EN. Rationale for use of whole-body cryotherapy and low body negative pressure device for prevention of overtraining syndrome. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):137-155. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.13.58.013>

Received: 24.07.2023

Revised: 16.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. Introduction. Further improvement of the effectiveness of the training process is possible as a result of the application of new approaches that optimize the training effects. Preventive measures remain the only way to combat overtraining syndrome. Special importance is attached to measures that accelerate recovery immediately after training. Moreover, the recovery methods should be different for different sports. **The aim** of the study was to study the effectiveness of low body negative pressure device and whole-body cryotherapy for the prevention of overstrain and overtraining syndrome in athletes in sports with predominant endurance development. **Materials and methods.** 67 athletes, representatives of cyclic sports, were included in the study for two years. At the first stage, of low body negative pressure device and whole-body cryotherapy were not used for post-exercise recovery of athletes. At the second stage, of low body negative pressure device and whole-body cryotherapy were introduced into the training process. Before and after the 10-day course, as well as upon completion of the control and experimental stages, clinical, biochemical and immunological studies were conducted in athletes. **Results.** According to the comparative analysis, the multidirectional effect of low body negative pressure device and whole-body cryotherapy on the indicators of the adaptive potential of athletes against the background of high physical exertion has been established. Low body negative pressure device had a positive effect on the adaptive potential of the cardiovascular system by reducing the level of endogenous intoxication and normalizing metabolic processes. Whole-body cryotherapy increased the adaptive potential of the cardiovascular system to a lesser extent, but at the same time, due to the stimulation of cellular immunity, it reduced the incidence of acute respiratory viral infections. **Conclusions.** The results of the study can be used to increase the adaptive potential and effective post-exercise recovery in cyclical sports athletes. Research in this direction will be continued to identify the possibility of the combined use of low body negative pressure device and whole-body cryotherapy in the training process of athletes.

KEY WORDS: overtraining syndrome; cardiovascular system; low body negative pressure device; whole-body cryotherapy; athletes.

ВВЕДЕНИЕ

Физические нагрузки современного спорта характеризуются высоким объемом и интенсивностью. Это приводит к изменениям в организме спортсмена, затрагивающим большинство органов, систем и фундаментальных биологических процессов.

Различают три состояния, возникающие вследствие интенсивных и нерационально организованных физических нагрузок, превышающих индивидуальный уровень адаптации организма [1, 9, 10]: функциональное перенапряжение или переутомление (functional overreaching — FOR); нефункциональное перенапряжение (non-functional overreaching —

NFOR); собственно синдром перетренированности (overtraining syndrome — OTS).

Кратковременное увеличение интенсивности и объема физической нагрузки может вызвать функциональное перенапряжение, которое способно привести к улучшению физических возможностей, тогда как нефункциональное перенапряжение и синдром перетренированности возникают, когда высокоинтенсивные тренировки применяются в течение длительных периодов на фоне недостаточного восстановления [6, 9].

Как при перетренированности, так и при перенапряжении имеет место дезадаптация — резкое снижение и нарушение приспособительных механизмов, ранее позволявших организму выполнять привычные и/или возрастающие объемы работы [14]. Перенапряжение сердечно-сосудистой системы как следствие дезадаптационных нарушений занимает ведущее место в синдроме перетренированности и может быть предвестником патологических изменений в других системах организма или сочетаться с ними.

Общепризнанных биохимических маркеров синдрома перетренированности в настоящее время не существует. Однако наиболее часто проводится определение эндогенной интоксикации, соотношения тестостерона и кортизола, маркеров повреждения тканей и уровня иммунологической реактивности [27].

Дисбаланс между физическими упражнениями и восстановлением может ухудшить здоровье и работоспособность спортсмена [15]. Меры профилактики остаются единственным способом борьбы с синдромом перетренированности. Дальнейшее повышение эффективности тренировочного процесса в целом возможно в результате применения новых путей и подходов, оптимизирующих тренирующие воздействия, что является одной из ведущих задач в физиологии спорта. Особое значение придается мероприятиям, ускоряющим восстановление сразу после тренировки. Причем для разных видов спорта в зависимости от вида энергообеспечения способы восстановления должны быть различны. В соответствии с литературными данными у спортсменов используют множество различных стратегий постнагрузочного восстановления. Однако нет единого мнения об их наиболее эффективном применении, в том числе сочетанном, на различных этапах подготовки.

Своевременное применение методик восстановления в процессе подготовки спортсменов призвано не только повысить эф-

фективность тренировочного процесса и процессы адаптации организма к физическим нагрузкам, но и предупредить развитие переутомления, физического перенапряжения и перетренированности. Физические факторы могут существенно расширить арсенал эффективных средств восстановления и повышения работоспособности спортсменов.

Общая воздушная криотерапия и воздействие отрицательного давления в нижней части тела (абдоминальная декомпрессия) относятся к аппаратным технологиям [11].

У спортсменов применяются два вида криотерапии: воздушная локальная криотерапия (PBC) и воздушная общая криотерапия (whole-body cryotherapy — WBC). А. Abaïdia и соавт. продемонстрировали значительное влияние WBC на сокращение времени восстановления [3, 7]. Использование криотерапии для восстановления после физических нагрузок становится все более популярным [22]. Положительное влияние WBC на производительность спортсменов обусловлено воздействием на симпатическую и парасимпатическую системы, а также действием на сердечно-сосудистую систему, окислительный стресс и гормональную систему [3, 27].

Однако WBC следует использовать с осторожностью, поскольку:

- индивидуальные показатели непосредственно после ее применения изменяются таким образом, что реакция спортсмена после процедуры смещается в сторону средних показателей;
- WBC ослабляет каскад восстановления, в результате чего она может вызвать неблагоприятный эффект за счет замедленной регенерации скелетных мышц;
- FDA не одобрило какие-либо устройства для WBC как безопасные и эффективные.

Использование воздействия отрицательного давления в нижней части тела (low body negative pressure device — LBNP), первоначально разработанное для космонавтов с целью поддержания ортостатического баланса, показало свою клиническую значимость. Прерывистая вакуумная терапия улучшает кровоток, повышая физическое состояние спортсменов и ускоряя восстановление после высокоинтенсивных тренировок, снижая в кровяном русле уровень лактата и креатинфосфокиназы (КФК) [18, 23, 29]. В России нашла применение аналогичная методика — абдоминальная декомпрессия (воздействие отрицательным давлением на абдоминальную область).

LBNP и WBC обратили на себя внимание специалистов в сфере физкультуры и спорта как факторы, способные устранять спорт-лимитирующие состояния, увеличивать толерантность к физическим нагрузкам и повышать возможности функциональных систем организма за счет физиологической перестройки обменно-трофических процессов. Однако алгоритм применения WBC и LBNP у спортсменов и обоснование их эффективности все еще находятся на стадии исследований. Малоизучены физиологические, биохимические и биофизические механизмы. Остается невыясненным вопрос о необходимости длительности и частоте прохождения курсов WBC и LBNP и длительности сохранения эффектов. Дальнейшее изучение влияния этих видов воздействия на спортсменов необходимо как для определения безопасности метода, так и для отслеживания его влияния на адаптационные возможности организма в долгосрочной перспективе.

ЦЕЛЬ

Изучить эффективность воздействия отрицательного давления в нижней части тела (абдоминальной декомпрессии) и общей воздушной криотерапии для профилактики перенапряжения и синдрома перетренированности у спортсменов в видах спорта с преимущественным развитием выносливости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе училища олимпийского резерва № 1 и университета физической культуры им. П.Ф. Лесгафта. Всего в исследовании на протяжении двух лет приняли участие 67 спортсменов, представителей циклических видов спорта (гребля академическая, лыжные гонки). Исследование осуществлялось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации о соблюдении этических принципов, все спортсмены добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

На контрольном этапе (2017–2018 гг.) были сформированы 2 группы спортсменов:

- 1-я группа «Абдоминальная декомпрессия» — 39 спортсменов, специализация — академическая гребля, 18–24 лет (средний возраст $20,9 \pm 0,4$ года), средний вес и рост 74 кг (от 64 до 82 кг) и 179 см (от 161 до 187 см) соответственно, 1-й разряд и кандидаты в мастера спорта, стаж занятий спортом не менее 5 лет;

- 2-я группа «Общая воздушная криотерапия» — 28 спортсменов, специализация лыжные гонки, 18–23 лет (средний возраст $20,6 \pm 0,5$ лет), средний вес и рост 72 кг (от 65 до 78 кг) и 177 см (от 160 до 180 см) соответственно, 1-й разряд и кандидаты в мастера спорта, стаж занятий спортом не менее 5 лет.

Всем спортсменам на контрольном этапе в конце учебно-тренировочного года с целью выявления признаков перенапряжения сердечно-сосудистой системы и перетренированности были проведены: общее обследование, биохимические и иммунологические исследования крови. Методики WBC и LBNP на данном этапе не применялись.

На экспериментальном этапе (2018–2019 гг.) у спортсменов ранее отобранных групп в тренировочный процесс были включены 10-дневные курсы WBC и LBNP. Противопоказаниями для WBC и LBNP послужили отрицательное отношение к данному методу, острые инфекционные заболевания.

Спортсмены экспериментальной группы 1 «Абдоминальная декомпрессия» получали на протяжении учебно-тренировочного года 3 курса LBNP. Сеансы LBNP проводились 1 раз в день на протяжении 10 дней путем локальной декомпрессии нижней половины туловища в гермокамере при импульсной подаче вакуума на комплекте аппаратуры КАД-01-АКЦ «НАДЕЖДА» (комплект разрешен к применению Минздравом России, регистрационное удостоверение от 25 марта 2016 г. № ФСР 2009/05027). Нижнюю часть тела спортсмена размещали в гермокамере, снабженной рукавами для нижних конечностей. Воздействовали импульсами отрицательного давления воздуха 3,0–4,5 кПа. Проводили 10 циклов длительностью 2 минуты с паузами 60 секунд, при этом создавали компенсирующее положительное давление 3,0–4,5 кПа на нижние конечности синхронно с воздействием импульсов отрицательного давления на нижнюю часть тела. Три курса были проведены у гребцов на специально подготовительных этапах, предшествующих наиболее значимым соревнованиям: подготовка к зимним соревнованиям на гребных тренажерах (один курс) и весенне-летний на открытой воде (два курса).

Спортсмены экспериментальной группы 2 «Общая воздушная криотерапия» получали сеансы WBC в криокапсуле производства Российской компании «ГРАНД-Крио» (GRAND-CRYO, регистрационное удостоверение от 12

марта 2012 г. КТ № ФСР 2012/13210). Спортсмен входил в криокабину, куда нагнеталось необходимое количество охлажденного газа. В течение 15 секунд температура газа вокруг тела фиксировалась на отметке -130° . Длительность процедуры — 2 минуты. Четыре курса общей воздушной криотерапии были проведены у лыжников на специально-подготовительных этапах, предшествующих наиболее значимым соревнованиям: подготовка к зимним соревнованиям (два курса), подготовка к летним соревнованиям на лыжероллерах (два курса).

С целью изучения срочного влияния WBC и LBNP на адаптационный потенциал организма спортсменов биохимические и иммунологические исследования проводились в день отдыха до и сразу после завершения 10-дневного курса процедур на первом специально-подготовительном этапе годового тренировочного цикла.

Для изучения долгосрочного влияния WBC и LBNP обследование спортсменов, биохимические и иммунологические исследования, изучение самооценки качества жизни проводились в конце контрольного и экспериментального этапов (2018 и 2019 гг.).

Общее обследование спортсменов включало холтеровское суточное мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) на аппаратах «КАРДИОТЕХНИКА-04-8(М)», обеспечивающих 12 отведений. Зарегистрированная ЭКГ анализировалась с помощью обрабатывающего комплекса на основе IBM PC. К клинически значимой экстрасистолической аритмии относили частую (более 10 тыс./сутки), нагрузочную, парную, групповую желудочковую экстрасистолию, что соответствует по классификации B. Lown, M. Wolf, M. Ryan (1975) II–V классу, а также множественные, групповые, парные суправентрикулярные экстрасистолы.

Для оценки психологического состояния использовался опросник качества жизни, связанного со здоровьем SF-36, рекомендованный межнациональным центром исследования качества жизни. Проводился подсчет среднего числа заболеваний ОРВИ на одного спортсмена за год.

Забор крови для биохимического и гормонального исследований осуществляли в вакуумные пробирки с clot-активатором и разделительным гелем.

При определении уровня кортизола и тестостерона использовался анализатор Boehringer Mannheim Immunodiagnosics ES 300 и реактивы этой фирмы. По соотношению те-

стостерона и кортизола рассчитывался индекс анаболизма.

Общую (ОКА) и эффективную концентрацию альбуминов (ЭКА) определяли на анализаторе АКЛ-01, использовали набор реактивов «ЗОНД-Альбумин» с последующим расчетом индекса токсичности $ИТ = ОКА/ЭКА - 1$. В норме ИТ менее 0,15 у.е.

Уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) определяли УФ-методом (диагностические наборы Bioson).

Уровень КФК и изофермента креатинкиназы, характерного для ткани сердечной мышцы (КФК МВ), определяли кинетическим методом с использованием диагностических наборов фирмы Vital diagnostics с дальнейшим расчетом индекса $RI = КФК - МВ / КФК общ \cdot 100 (\%)$. Для повреждения сердечной мышцы характерен $RI > 2,5 - 3\%$.

Определение окисленных липопротеинов (oxLDL) проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов Biomedica (Германия).

Для определения числа иммунокомпетентных лимфоцитов в крови спортсменов использовали моноклональные антитела (фирма ОКГ Ortho (США) и НПО «МедБио-Спектр»). Лимфоциты выделяли из гепаринизированной венозной крови с использованием градиента плотности смеси фиколл–верографин (плотность $1,77 \text{ г/см}^3$). При постановке микролимфоцитотоксического теста использовали рекомендации Американского национального института здоровья в модификации А. Исхакова. Подсчет результатов проводили по формуле:

$$\%CD+клеток = (A - B) : (100 - B) \cdot 100,$$

где А — % погибших клеток в опыте, В — % погибших клеток в контроле (не должен превышать 10). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) определяли по соотношению $CD4/CD8$. В норме ИРИ находится в диапазоне 1–2.

Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов на IL-1 β , TNF α , IL-4, IL-8 производства фирм ООО «Протеиновый контур» и ООО «Цитокин».

При определении эффективности применения у спортсменов WBC и LBNP для профилактики перенапряжения сердечно-сосудистой системы и перетренированности нами использовался общепринятый в медицинских

Таблица 1

Динамика биохимических показателей под действием 10-дневного курса WBC и LBNP

Table 1

Dynamics of biochemical parameters under the influence of a 10-day course of WBC and LBNP

Показатели / Indicators	Абдоминальная декомпрессия / Abdominal decompression (n = 39)		Криотерапия / Cryotherapy (n = 28)	
	до курса / before the course	после курса / after the course	до курса / before the course	после курса / after the course
КФК МВ (Ед/л) / СРК-МВ (U/L)	9,3 ± 0,6	5,1 ± 0,5**	8,62 ± 0,8	7,15 ± 0,5
КФК (Ед/л) / СРК (U/L)	396,5 ± 31,4	252,7 ± 24,6**	388,3 ± 25,5	312,8 ± 32,1
RI (%)	2,34 ± 0,04	2,02 ± 0,03**	2,22 ± 0,03	2,28 ± 0,02
АСТ (Ед/л) / AST (U/L)	38,6 ± 1,04	39,2 ± 1,2	38,1 ± 1,6	35,4 ± 1,4
АЛТ (Ед/л) / ALT (U/L)	27,9 ± 0,9	26,1 ± 1,0	28,1 ± 1,2	25,5 ± 1,4
ОКА (г/л) / TAC (g/l)	45,1 ± 0,5	43,9 ± 0,5	44,0 ± 0,4	43,4 ± 0,4
ЭКА (г/л) / EAC (g/l)	38,3 ± 0,35	38,5 ± 0,35	37,8 ± 0,2	37,7 ± 0,2
ИТ (у.е.) / TI (с.у.)	0,177 ± 0,01	0,139 ± 0,004*	0,165 ± 0,008	0,15 ± 0,007
oxLDL (нг/мл) / oxLDL (ng/ml)	1071 ± 190	744,7 ± 76,5	1236 ± 115,4	693,7 ± 82,1**
Кортизол (нмоль/л) / Cortisol (nmol/L)	558,1 ± 41,6	383 ± 32,6**	533,6 ± 48,5	591,6 ± 38,9
Тестостерон (нмоль/л) / Testosterone (nmol/L)	22,5 ± 0,83	23,2 ± 0,5	20,6 ± 0,9	22,9 ± 1,0
ИА (%) / AI (%)	4,3 ± 0,4	6,1 ± 0,4**	4,2 ± 0,5	4,36 ± 0,45

Примечания. Различия относительно исследования до курса статистически значимы: * — $p \leq 0,01$; ** — $p \leq 0,001$. RI — индекс повреждения сердечной мышцы ((КФК — МВ/КФК общ) · 100); ИТ — индекс токсичности (ОКА/ЭКА-1); ИА — индекс анаболизма ((тестостерон/кортизол) · 100).

Note: the differences relative to the study before the course are statistically significant: * — $p \leq 0,01$; ** — $p \leq 0,001$. RI — cardiac muscle damage index ((CPK — MB/CPK total) · 100); TI — toxicity index (TAC/EAC-1); AI — anabolism index ((testosterone/cortisol) · 100).

исследованиях коэффициент эффективности профилактики (КЭ) в процентах, характеризующий удельный вес лиц из экспериментальной группы, защита которых была обеспечена. Формула расчета: $КЭ = ((B - A)/B) \cdot 100$, где КЭ — коэффициент эффективности (%), А — заболеваемость в экспериментальной группе, В — заболеваемость в контрольной группе.

Материалы исследования в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения (критерий Шапиро–Уилка) были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического анализа. Все результаты выражаются в виде средних арифметических величин (М) и средней ошибки (m). Внутригрупповой анализ проводился с использованием парного t-критерия Стьюдента. Значения с $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Обработку и графическое представление полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Влияние 10-дневного курса WBC и LBNP на биохимические маркеры перетренированности и иммунологические показатели

Динамика биохимических показателей крови у спортсменов отмечается в пределах физиологической нормы за исключением кортизола и КФК, уровень которых при занятиях спортом повышается.

После курса LBNP отмечается (табл. 1):

- снижение уровня мышечного фермента — КФК (с $396,5 \pm 31,4$ до $252,7 \pm 24,6$ Ед/л, $p \leq 0,001$, при $t = 3,6$), ее изофермента, характерного для поражения сердечной мышцы — КФК МВ (с $9,3 \pm 0,6$ до $5,1 \pm 0,5$ Ед/л, $p \leq 0,001$, при $t = 5,38$) и индекса повреждения миокарда RI (с $2,34 \pm 0,04$ до $2,02 \pm 0,03\%$, $p \leq 0,001$, при $t = 6,4$);
- снижение индекса токсичности, характеризующего уровень токсических метаболитов в тканях (с $0,177 \pm 0,01$ до $0,139 \pm 0,004$ у.е., $p \leq 0,01$, при $t = 3,5$);
- снижение уровня кортизола (с $558,1 \pm 41,6$ до $383 \pm 32,6$ нмоль/л, $p \leq 0,01$, при $t = 3,3$) и по-

вышение индекса анаболизма (с $4,3 \pm 0,4$ до $6,1 \pm 0,4\%$, $p \leq 0,01$, при $t = 3,2$).

После курса WBC установлено (табл. 1) снижение уровня окисленного липопротеина низкой плотности (Oxidized low-density lipoprotein — oxLDL) (с $1236 \pm 115,4$ до $693,7 \pm 82,1$ нг/мл, $p \leq 0,001$, при $t = 3,83$).

Показатели клеточного иммунитета у спортсменов обеих групп находились в пределах физиологической нормы за исключением некоторого снижения CD3 и CD4. Уровень цитокинов был повышен (табл. 2).

После курса LBNP статистически значимые изменения установлены только в отношении провоспалительного IL-8 — снижение (с $8,95 \pm 1,2$ до $4,12 \pm 1,5$ пг/мл, $p \leq 0,05$, при $t = 2,5$) (табл. 2).

После курса WBC отмечено (табл. 2):

- снижение провоспалительного IL-1 (с $263,2 \pm 40,1$ до $142 \pm 33,7$ пг/мл, $p \leq 0,05$, при $t = 2,3$) на фоне подъема противовоспалительного IL-4 (с $21,7 \pm 3,4$ до $34,1 \pm 2,6$ пг/мл, $p \leq 0,01$, при $t = 2,9$), что свидетельствует о противовоспалительном эффекте;
- повышение относительного числа Т-лимфоцитов CD3+ (с $54,8 \pm 0,9$ до $59,9 \pm 1,1\%$, $p \leq 0,001$, при $t = 3,6$) на фоне снижения CD8 (с $24,2 \pm 1,0$ до $21,0 \pm 1,2\%$, $p \leq 0,05$, при $t = 2,04$), повышение иммуnoreгу-

ляторного индекса ИРИ (с $1,0 \pm 0,05$ до $1,2 \pm 0,03$, $p \leq 0,01$, при $t = 3,4$).

Полученные нами данные свидетельствуют о повышении толерантности к физическим нагрузкам под действием курсов WBC и LBNP за счет повышения детоксикационного потенциала, наиболее выраженного под действием абдоминальной декомпрессии. При этом курс абдоминальной декомпрессии способствовал наиболее эффективному постнагрузочному восстановлению мышечной ткани и миокарда, а курс общей воздушной криотерапии оказал выраженное влияние на снижение провоспалительных тенденций и стимуляцию клеточного иммунитета (табл. 3).

2. Долгосрочные результаты применения WBC и LBNP

На экспериментальном этапе (2018–2019 гг.) в ранее отобранных группах спортсменов в тренировочный процесс были включены курсы WBC и LBNP. Данные методики применялись на тренировочных этапах подготовки к соревнованиям для активизации восстановительных процессов и повышения адаптационного потенциала.

В группе 1 «Абдоминальная декомпрессия» у гребцов было проведено три 10-дневных курса LBNP на следующих этапах тренировочного цикла: подготовка к зимним соревнованиям на

Таблица 2

Динамика уровня цитокинов и основных субпопуляций Т-лимфоцитов под действием 10-дневного курса WBC и LBNP

Table 2

Dynamics of the level of cytokines and the main subpopulations of T-lymphocytes under the influence of a 10-day course of WBC and LBNP

Показатели / Indicators	Абдоминальная декомпрессия / Abdominal decompression (n = 39)		Криотерапия / Cryotherapy (n = 28)	
	до курса / before the course	после курса / after the course	до курса / before the course	после курса / after the course
TNFα, пг/мл	127,3 ± 64	114,7 ± 52	136,3 ± 60	87,5 ± 38,6
IL-1, пг/мл	245,8 ± 75	221 ± 61,4	263,2 ± 40,1	142 ± 33,7*
IL-4, пг/мл	20,1 ± 3,2	23,5 ± 1,9	21,7 ± 3,4	34,1 ± 2,6**
IL-8, пг/мл	8,95 ± 1,2	4,12 ± 1,5*	7,42 ± 1,5	8,1 ± 1,2
CD3, %, 60–89	55,2 ± 1,4	56,9 ± 1,6	54,8 ± 0,9	59,9 ± 1,1***
CD4, %, 31–61	24,4 ± 1,1	26,5 ± 1,7	25,4 ± 1,2	25,5 ± 1,4
CD8, %, 14–36	22,0 ± 1,7	23,2 ± 1,3	24,2 ± 1,0	21,0 ± 1,2*
ИРИ, у.е. / IRI, с.у.	1,1 ± 0,05	1,15 ± 0,06	1,0 ± 0,05	1,2 ± 0,03**
CD16, %	28,1 ± 1,0	25,9 ± 1,2	23,4 ± 1,1	25,7 ± 0,9
CD95, %	28,8 ± 1,2	27,1 ± 1,3	25,1 ± 1,2	24,8 ± 1,1
CD25, %	27,0 ± 1,6	24,4 ± 1,5	26,0 ± 1,5	24,1 ± 1,3

Примечания. Различия относительно исследования до курса статистически значимы: * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$. ИРИ — иммуnoreгуляторный индекс (CD4/CD8).
Note: the differences relative to the study before the course are statistically significant: * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$. IRI — immunoregulatory index (CD4/CD8).

Таблица 3

Влияние курсов абдоминальной декомпрессии и общей воздушной криотерапии на маркеры перенапряжения и перетренированности

Table 3

Effect of courses of abdominal decompression and whole-body cryotherapy on markers of overstrain and overtraining

Маркеры перенапряжения и перетренированности / Markers of overstrain and overtraining	Влияние 10-дневного курса / The effect of a 10-day course	
	LBNP	WBC
Перенапряжение мышечной ткани / Overstrain of muscle tissue	снижение КФК / decrease in CPK	не установлено / is not established
Перенапряжение сердца / Overstrain of the heart	снижение КФК МВ, снижение RI / decrease in CPK-MV, decrease in RI	не установлено / is not established
Эндогенная интоксикация / Endogenous intoxication	снижение ИТ / decrease in TI	не установлено / has not been established
Окислительный стресс / Oxidative stress	не установлено / has not been established	снижение oxLDL / reduction of oxLDL
Преобладание катаболических процессов над анаболическими: снижение ИА / Predominance of catabolic processes over anabolic ones: decrease in AI	повышение ИА / increase in AI	не установлено / has not been established
Дисбаланс цитокинов: повышение провоспалительных цитокинов / Cytokine imbalance: increased proinflammatory cytokines	снижение IL-8 / decreased in IL-8	снижение IL-1 / decreased in IL-1 повышение IL-4 / increased in IL-4
Нарушение клеточного иммунитета: снижение CD3, снижение ИРИ / Violation of cellular immunity: decrease in CD3, decrease in IRI	не установлено / has not been established	повышение CD3, снижение CD8 и CD25, повышение ИРИ / increase in CD3, decrease in CD8 and CD25, increase in IRI

Примечание: ИА — индекс анаболизма ((тестостерон/кортизол) · 100); ИРИ — иммунорегуляторный индекс (CD4/ CD8).
Note: AI — anabolism index ((testosterone/cortisol) · 100); IRI — immunoregulatory index (CD4/CD8).

гребных тренажерах (один курс), весенне-летний период на открытой воде (два курса).

В группе 2 «Общая воздушная криотерапия» у лыжников было проведено четыре 10-дневных курса WBC на следующих этапах тренировочного цикла: подготовка к зимним соревнованиям (два курса), подготовка к соревнованиям на лыжероллерах (два курса).

Исследования проводились в конце контрольного (2018 г.) и экспериментального этапа (2019 г.). Для установления эффективности курсов WBC и LBNP для профилактики перенапряжения и синдрома перетренированности проведен сравнительный анализ показателей, являющихся биохимическими маркерами перенапряжения и синдрома перетренированности у спортсменов.

В наших исследованиях перенапряжение сердца диагностировали по данным суточного ХМ ЭКГ при клинически значимых желудочковых и суправентрикулярных экстрасистолах на фоне отсутствия органических изменений сердца (по данным ЭхоКГ). Перенапряжение сердца в конце контрольного этапа установлено у 12 гребцов и 11 лыжников. Перенапряже-

ние сердца в конце экспериментального этапа было установлено у 2 гребцов и 7 лыжников.

Таким образом, по результатам ХМ ЭКГ в группе 1 «Абдоминальная декомпрессия» признаки перенапряжения сердца на контрольном этапе выявлены у 31% гребцов, а на экспериментальном — только у 5% гребцов ($p \leq 0,01$, при $t = 3,17$). В группе 2 «Общая воздушная криотерапия» признаки перенапряжения сердца на контрольном этапе установлены у 39% спортсменов-лыжников, а на экспериментальном — у 25% ($p > 0,05$, при $t = 1,1$). Эффективность использования WBC и LBNP для профилактики перенапряжения сердца составила соответственно 83 и 35%.

Анализ заболеваемости спортсменов ОРВИ на контрольном и экспериментальном этапах показал, что в среднем на одного спортсмена по группам «Абдоминальная декомпрессия» и «Общая воздушная криотерапия» число случаев ОРВИ составило на контрольном этапе $2,6 \pm 0,12$ и $2,9 \pm 0,21$ соответственно. На экспериментальном этапе отмечено статистически значимое снижение числа случаев заболеваний ОРВИ на одного спортсмена только в

Таблица 4

Число случаев ОРВИ в среднем на одного спортсмена за год на контрольном и экспериментальном этапах

Table 4

The number of cases of ARVI on average per athlete per year at the control and experimental stages

Группы спортсменов / Groups of athletes	Контрольный этап / Control stage	Экспериментальный этап / Experimental stage
Группа 1 «Абдоминальная декомпрессия» / Group 1 "Abdominal decompression" (n = 39)	2,6 ± 0,12	2,2 ± 0,14
Группа 2 «Общая воздушная криотерапия» / Group 2 "Whole-body cryotherapy"(n = 28)	2,9 ± 0,21	1,66 ± 0,25**

Примечание: различия относительно исследования до курса статистически значимы: * — $p \leq 0,01$.

Note: the differences relative to the study before the course are statistically significant: * — $p \leq 0,01$.

группе 2 «Общая воздушная криотерапия» — $1,66 \pm 0,25$ относительно $2,9 \pm 0,21$ ($p \leq 0,01$, при $t = 3,87$) (табл. 4).

Одним из наиболее распространенных маркеров синдрома перетренированности у спортсменов-мужчин является индекс анаболизма [24]. Значения индекса анаболизма ниже 3% в конце контрольного этапа установлены у 4 гребцов и 2 лыжников. По результатам исследований, проведенных на экспериментальном этапе, индекс анаболизма менее 3% был установлен у одного гребца и одного лыжника.

Таким образом, снижение индекса анаболизма менее 3% в группе 1 «Абдоминальная декомпрессия» на контрольном этапе выявлено у 10% спортсменов-гребцов, а на экспериментальном — только у 2,5% ($p > 0,05$, при $t = 1,4$). В группе 2 «Общая воздушная криотерапия» снижение индекса анаболизма менее 3% в конце контрольного этапа выявлено у 7% спортсменов-лыжников, а на экспериментальном — у 3,6% ($p > 0,05$, при $t = 0,5$). Статистически значимого снижения числа спортсменов с индексом анаболизма менее 3% в экспериментальных группах не установлено, отмечена лишь тенденция в группе «Абдоминальная декомпрессия». Эффективность использования WBC и LBNP для профилактики нарушений метаболизма (преобладание катаболических процессов), соответственно, 75 и 49%.

Срыв механизмов адаптации и развитие критических состояний под действием чрезмерных спортивных нагрузок может происходить на фоне эндогенной интоксикации. Индекс токсичности более 0,15, свидетельствующий о снижении детоксикационного потенциала и накоплении метаболитов в конце контрольного этапа, был установлен у 26 гребцов и 20 лыжников. В конце экспериментального этапа индекс токсичности более 0,15 был определен у 9 гребцов и 11 лыжников.

Таким образом, повышение индекса токсичности более 0,15 в группе 1 «Абдоминальная декомпрессия» на контрольном этапе выявлено у 66,7% спортсменов-гребцов, а на экспериментальном — только у 23% ($p \leq 0,001$, при $t = 4,3$). В группе 2 «Общая воздушная криотерапия» повышение индекса токсичности более 0,15 в конце контрольного этапа выявлено у 71% спортсменов-лыжников, а на экспериментальном — у 39% ($p \leq 0,05$, при $t = 2,5$). Эффективность использования WBC и LBNP для повышения детоксикационного потенциала составила, соответственно, 65,5 и 45%.

Чрезмерная активация процессов перекисного окисления липидов при высоких физических нагрузках, не соответствующих функциональным возможностям организма, является ведущим фактором в развитии перенапряжения основных лимитирующих систем организма. О повышении окислительного стресса может свидетельствовать увеличение уровня модифицированных окисленных липопротеинов (oxLDL) [2, 47]. Уровень oxLDL, превышающий референсный интервал (более 2261 нг/мл), в конце контрольного этапа установлен у 6 гребцов и 7 лыжников. В конце экспериментального этапа уровень oxLDL был повышен у 3 гребцов и 1 лыжника.

Таким образом, увеличение уровня модифицированных окисленных липопротеинов более 2261 нг/мл в группе 1 «Абдоминальная декомпрессия» на контрольном этапе выявлено у 15,3% гребцов, а на экспериментальном этапе — у 7,7% ($p > 0,05$ при $t = 1,1$). В группе 2 «Общая воздушная криотерапия» увеличение уровня модифицированных окисленных липопротеинов более 2261 нг/мл на контрольном этапе выявлено у 25% лыжников, а на экспериментальном этапе только у 3,5% ($p \leq 0,05$ при $t = 2,41$). Эффективность WBC и

LBNP при снижении оксидативного стресса составила соответственно 49 и 86%.

Синдром перетренированности сопровождается нарушением клеточного иммунитета на фоне снижения количества Т-лимфоцитов и их функциональной активности [20]. Снижение относительного числа CD3 (менее 50%) на контрольном этапе исследования в 2018 году было установлено у 18 гребцов и 16 лыжников. На экспериментальном этапе снижение относительного числа CD3 (менее 50%) — у 10 гребцов и 4 лыжников.

Таким образом, снижение относительного числа CD3 в группе 1 «Абдоминальная декомпрессия» на контрольном этапе выявлено у 46,2% гребцов, а на экспериментальном этапе — у 26% ($p > 0,05$ при $t = 1,8$). В группе 2 «Общая воздушная криотерапия» снижение относительного числа CD3 на контрольном этапе установлено у 57% лыжников, а на экспериментальном — у 14,2% ($p \leq 0,01$ при $t = 3,7$). Эффективность использования WBC и LBNP для профилактики иммунных нарушений составила, соответственно, 43,7 и 75%.

Для скрининга иммунного статуса спортсменов мы определяли индекс иммунорегу-

ляции (ИРИ) CD4/CD8. Снижение ИРИ (менее 1) на контрольном этапе установлено у 10 (25,6%) гребцов и 14 лыжников (50%). На экспериментальном этапе ИРИ менее 1 был установлен у 5 гребцов (12,8%) и 2 лыжников (7,1%).

Таким образом, снижение ИРИ менее 1 в группе 1 «Абдоминальная декомпрессия» на контрольном этапе установлено у 25,6% гребцов, а на экспериментальном этапе — у 12,8% ($p > 0,05$ при $t = 1,45$). В группе 2 «Общая воздушная криотерапия» снижение ИРИ менее 1 на контрольном этапе установлено у 50% лыжников, а на экспериментальном — только у 7,1% ($p \leq 0,001$ при $t = 4,0$). Эффективность использования WBC и LBNP для предотвращения снижения ИРИ составила, соответственно, 50 и 85%.

В соответствии с полученными результатами установлено разнонаправленное действие абдоминальной декомпрессии и общей воздушной криотерапии на показатели адаптационного потенциала спортсменов на фоне высоких физических нагрузок. Если абдоминальная декомпрессия положительно влияет на адаптацию сердечно-сосудистой системы к высоким

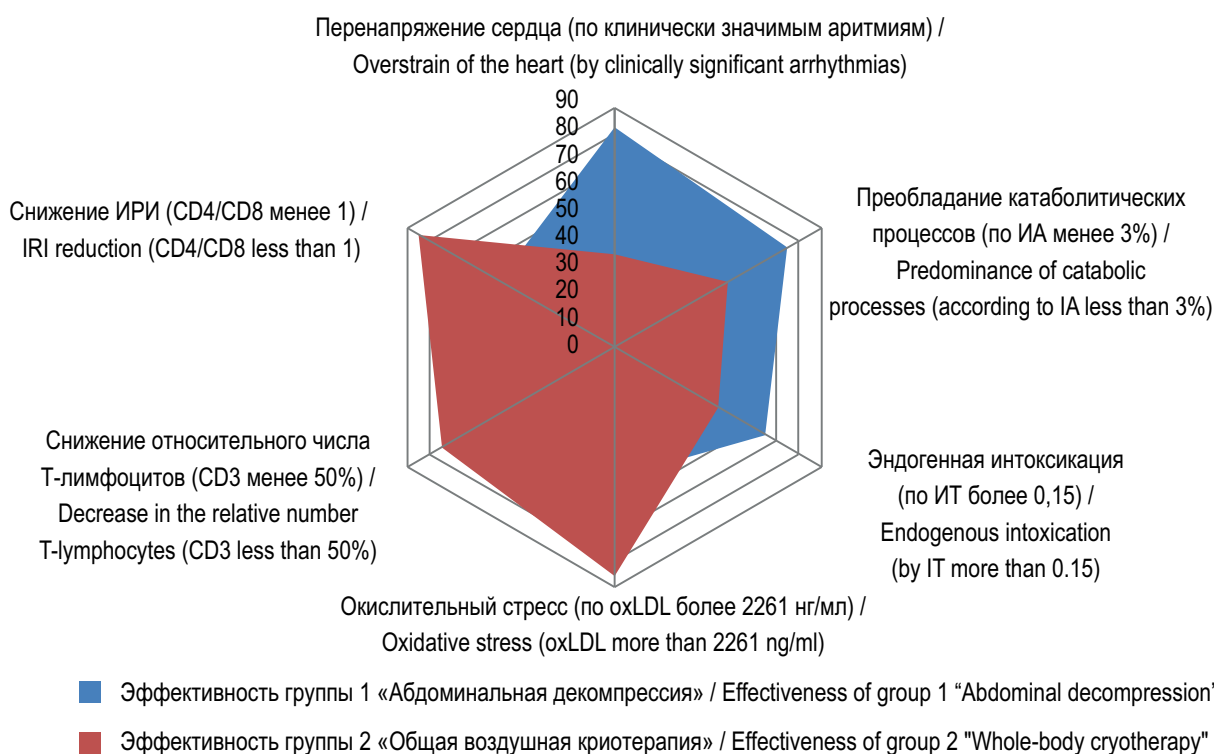


Рис. 1. Эффективность использования WBC и LBNP для профилактики перенапряжения и перетренированности по результатам определения маркеров перетренированности

Fig. 1. The effectiveness of using WBC and LBNP for the prevention of overstrain and overtraining based on the results of determining overtraining markers

физическим нагрузкам на фоне нормализации метаболизма и повышения детоксикационного потенциала, то общая воздушная криотерапия в основном оказывает нормализующее влияние на клеточный иммунитет и снижает выраженность оксидативного стресса (рис. 1).

Синдром перетренированности может рассматриваться как психосоматическое расстройство, что обуславливает возможность его диагностики с использованием психологических опросников, в частности опросника самооценки качества жизни SF-36.

У спортсменов, прошедших 3 курса абдоминальной декомпрессии, установлена более высокая оценка качества жизни по шкалам: оценка своего здоровья в настоящий момент (GH); жизнеспособность (VT); оценка психического здоровья (MH) (рис. 2). У спортсменов, прошедших 4 курса криотерапии, установлена более высокая оценка качества жизни по шкалам: интенсивность боли (BP); жизнеспособность (VT); социальное функционирование (SF); влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (RE) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительные, повторяющиеся изнурительные упражнения могут вызывать патологические реакции, приводящие к развитию синдрома перетренированности, который характеризуется дезадаптацией к чрезмерным физическим нагрузкам при недостаточном отдыхе и вызывает нарушения во многих системах организма (неврологические, эндокринные, иммунологические) и изменения настроения [13, 17].

Меры профилактики признаны наиболее эффективным способом борьбы с состоянием перетренированности. Физические факторы могут существенно расширить арсенал эффективных средств восстановления и повышения работоспособности спортсменов. Однако работ, посвященных использованию абдоминальной декомпрессии и общей воздушной криотерапии у спортсменов, недостаточно, а долговременные наблюдения за эффективностью этих процедур для повышения адаптации к высоким нагрузкам циклического характера отсутствуют.

В настоящем исследовании в качестве испытуемых нами были отобраны 39 спортсменов-гребцов и 28 спортсменов-лыжников. Исследования проводились на протяжении двух лет. Первый год — контрольное исследование. Второй год — экспериментальное исследование — спортсменам после тренировки

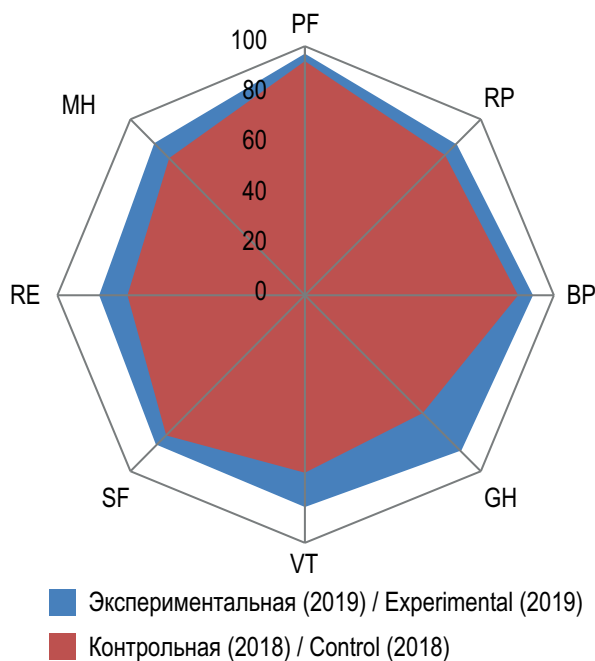


Рис. 2. Самооценка качества жизни спортсменами после трех курсов LBNP и в контроле

Fig. 2. Self-assessment of the quality of life by athletes after three courses of LBNP and in control

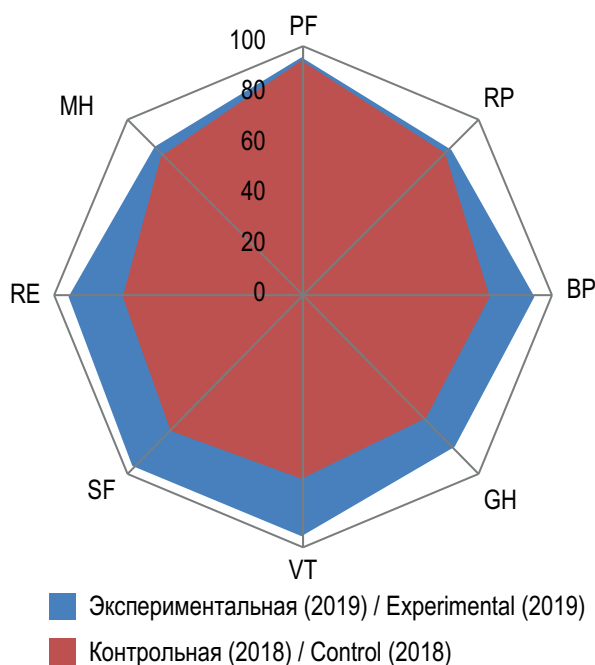


Рис. 3. Самооценка качества жизни спортсменами после четырех курсов WBC и в контроле

Fig. 3. Self-assessment of the quality of life by athletes after four WBC courses and in control

проводились восстановительные процедуры: 1) LBNP (гребцы); 2) WBC (лыжники).

Изучалось влияние 10-дневных курсов WBC и LBNP на показатели биомаркеров

перетренированности и перенапряжения в крови спортсменов. Для этого исследования в обеих группах проводились на первом специально-подготовительном периоде годового учебно-тренировочного цикла, в день отдыха. Перед началом и после завершения 10-дневного курса WBC и LBNP проводили забор крови для биохимических и иммунологических исследований.

Преобладание катаболических процессов над анаболическими диагностировали по соотношению уровня тестостерона и кортизола. Нарушения утилизации продуктов метаболизма и эндогенной интоксикации определяли по уровню общего и эффективного сывороточного альбумина. Разрушение клеточных мембран определяли по выходу в кровяное русло цитолитических ферментов, в частности КФК, широко применяемого для контроля и оценки процесса восстановления спортсменов в динамике. Оксидативный стресс определяли по уровню окислительной модификации основного холестерина, несущего липопротеины oxLDL, который является биомаркером и патологическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний.

АБДОМИНАЛЬНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ

Абдоминальная декомпрессия, воздействие отрицательного давления в нижней части тела (low body negative pressure device — LBNP). В России воздействие отрицательного давления в нижней части тела (абдоминальная область) используется при абдоминальной декомпрессии, что дало нам основание представить абдоминальную декомпрессию также как LBNP.

Установлено, что 10-дневный курс LBNP вызывает снижение КФК и КФК МВ. Наши данные соответствуют результатам, полученным A.S. Maior и соавт. (2020), показавшим снижение КФК у спортсменов после высокоинтенсивных тренировок под действием сеанса LBNP [29]. Однако A.J. van Rensburg и соавт. (2017) утверждают, что LBNP не влияет на уровень КФК [42].

Срыв механизмов адаптации и развитие критических состояний под действием чрезмерных спортивных нагрузок может происходить на фоне эндогенной интоксикации [37]. В наших исследованиях показано, что под действием 10-дневного курса LBNP происходит восстановление транспортной функции альбумина и снижение индекса токсичности, характеризующего заполнение альбуминовых центров токсичными лигандами. Полученные

данные соответствуют данным в исследованиях В.Г. Скопичева (2012), показавшего, что даже однократная процедура абдоминальной декомпрессии повышает возможности детоксикации на 8–12% за счет прямой элиминации токсического агента, а также активации процессов утилизации и перекисного окисления липидов [40].

Гормональные реакции, вызванные физическими упражнениями, контролируются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, ключевым регулятором гомеостаза, который реагирует на стресс, вызывая ряд эндокринных изменений, приводящих к высвобождению тестостерона и кортизола [25]. Повышение уровня кортизола и снижение соотношения тестостерон/кортизол (индекс анаболизма) менее 3 рассматриваются как маркеры перенапряжения и перетренированности у спортсменов [16, 30]. Литературные данные о динамике уровня кортизола и тестостерона под действием LBNP отсутствуют. Нами установлено, что 10-дневный курс LBNP вызывает снижение повышенного уровня кортизола и повышение индекса анаболизма, что положительно сказывается на балансе катаболических и анаболических процессов в организме, наряду со снижением провоспалительного интерлейкина IL-8, предотвращая развитие синдрома перетренированности.

ОБЩАЯ ВОЗДУШНАЯ КРИОТЕРАПИЯ

Whole-body cryotherapy (WBC) у спортсменов часто используется для улучшения восстановления после травм и для снижения провоспалительных эффектов при перенапряжении и перетренированности [19]. Опубликованные исследования были в основном сосредоточены на восстановлении после тренировок или соревновательного сезона. Только в ограниченном числе работ исследовалось влияние WBC на этапе подготовки к соревновательному сезону для улучшения формы и производительности или в периоды высокой интенсивности тренировок, для профилактики синдрома перетренированности [28].

WBC рекомендован для возможного повышения антиоксидантного потенциала. По данным обзора литературы, проведенного G. Lombardi и соавт. (2017), WBC оказывает дозозависимое улучшающее действие на окислительно-восстановительный баланс после физической нагрузки [28]. В нашем исследовании 10-дневный курс общей воздушной криотерапии уменьшает оксидативный стресс,

о чем свидетельствует снижение уровня окисленного липопротеина низкой плотности oxLDL. Это согласуется с данными V. Laza [26] и может быть обусловлено тем, что один сеанс WBC создает незначительный окислительный стресс, а повторные сеансы индуцируют адаптацию организма, повышая антиоксидантную защиту [32].

По данным литературного обзора С. Rose, К.М. Edwards (2017), рядом авторов отмечается снижение КФК под действием WBC [38]. Однако нами снижения КФК под действием курса WBC не выявлено. Это может быть связано с тем, что WBC ослабляет каскад восстановления, в результате чего она может оказывать неблагоприятный эффект за счет замедленной регенерации скелетных мышц [45]. Наши данные согласуются с исследованием (Hauswirth et al., 2011), по данным которого повышение активности КФК в сыворотке крови, типичное для интенсивных физических упражнений, не снизилось после сеансов WBC [21]. Нами также не установлено изменений КФК МВ после сеансов WBC, что согласуется с результатами, полученными G. Banfi и соавт. (2010), по данным которых сердечные маркеры, связанные с повреждением и некрозом сердечной мышцы, под действием WBC не изменяются [8].

Тестостерон и кортизол играют важную роль в обеспечении адаптации или производительности с участием ряда возможных механизмов, включая развитие мышц и двигательных единиц, эмоциональные и поведенческие изменения и мобилизацию энергетических ресурсов [43]. Литературные данные о динамике уровня кортизола и тестостерона под действием WBC противоречивы [36]. Так, по данным J.M. Russell и соавт. (2017), сеанс WBC у мужчин, проведенный в течение 20 минут после повторных спринтерских упражнений, повысил уровень свободного тестостерона на 28% в течение 24 часов, достигнув максимума через 2 часа после криотерапии по сравнению с контрольной группой [39]. В исследовании Ziemann и соавт. (2012) кортизол повышался у 6 профессиональных теннисистов, получавших WBC 2 раза в день в течение 5 дней (–120 °С, 3 минуты) после тренировок средней интенсивности во время контролируемого тренировочного лагеря, в то время как тестостерон оставался стабильным [46, 48]. В наших исследованиях не установлено изменения уровня тестостерона и кортизола и их соотношения под действием WBC, как и в исследованиях, проведенных Sutkowu и соавт. (2014) на группе байдарочников [41].

Установлено, что гиперпродукция провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6, IL-8) ассоциируется с нарушением функции левого желудочка и развитием кардиомиопатий. Уже на ранних стадиях формирования дисфункции левого желудочка иммунорегляторный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов коррелирует с уровнем гипоксического стресса [35]. По данным, опубликованным в литературных обзорах, WBC оказывает противовоспалительное действие за счет изменения уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [36, 38]. Экспрессия провоспалительных цитокинов рассматривается как патогенетический фактор развития синдрома перетренированности [24], а увеличение IL-8 наряду с TNFα расценивается в качестве предиктора кардиоваскулярных событий [31]. В связи с этим нами проведено изучение динамики провоспалительных цитокинов TNFα, IL-1 и IL-8 и противовоспалительного IL-4 под влиянием 10-дневного курса WBC.

Установлено, что под действием WBC отмечается снижение уровня провоспалительного IL-1, что соответствует данным G. Lombardi и соавт. [28], и повышение противовоспалительного IL-4. Статистически значимой динамики провоспалительного TNFα нами не установлено, что согласуется с данными A. Zembron-Lacny и соавт. (2020), не получивших изменения TNFα после 7-дневного курса WBC [43]. Однако это противоречит выводам, представленным ранее Ziemann и соавт. (2012), которые показали, что 5-дневный курс WBC, применяемый у высококвалифицированных теннисистов после сезона турниров, вызвал снижение TNFα на 60% [44].

Влияние курсов криотерапии на клеточный иммунитет у спортсменов изучено недостаточно. Есть данные, что под действием WBC происходит активация врожденного и адаптивного иммунитета у спортсменов [33]. В наших исследованиях установлено увеличение после курса криотерапии относительного числа Т-лимфоцитов CD3 на фоне снижения CD8 и повышения иммунорегляторного индекса, что также свидетельствует об активации клеточного иммунитета.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВВЕДЕНИЯ КУРСОВ WBC И LBNP В ТРЕНИРОВОЧНЫЙ ПРОЦЕСС СПОРТСМЕНОВ

Работы зарубежных авторов в основном посвящены краткосрочному использованию WBC и LBNP [42].

В нашем исследовании для определения эффективности введения курсов WBC и LBNP в тренировочный процесс спортсменов, наряду с определением уровня общепризнанных биохимических маркеров перенапряжения и перетренированности, проводилось выявление признаков перенапряжения сердца, заболеваемости ОРВИ и оценка качества жизни спортсменов по опроснику SF-36 в конце контрольного и экспериментального этапов исследования.

Одним из проявлений хронического перенапряжения сердца, кроме изменений процессов реполяризации на ЭКГ, являются нарушения ритма [44]. По данным А. Biffi и соавт. (2011), синдром перетренированности у спортсменов может включать желудочковую экстрасистолию [12]. Холтеровское мониторирование является ключевым тестом для оценки «аритмической нагрузки», то есть количества желудочковых экстрасистол в течение 24 часов и их тенденции к образованию парных, тройных комплексов или неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ). Более 500 желудочковых экстрасистол за 24 часа при холтеровском мониторировании могут сигнализировать о риске внезапной сердечной смерти и являются диагностическим критерием аритмогенной кардиомиопатии [4, 5, 34]. Перенапряжение сердца мы выявляли по данным суточного ХМ ЭКГ, учитывая клинически значимые желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы при отсутствии органических изменений по данным ЭхоКГ.

В группе 1 «Абдоминальная декомпрессия» клинически значимые желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы в конце контрольного этапа нами были установлены у 12 (31%) спортсменов, на экспериментальном этапе — только у 2 (5%) гребцов, что свидетельствует о высокой эффективности использования курсов абдоминальной декомпрессии для повышения адаптационного потенциала сердца и профилактики перетренированности. В группе 2 «Общая воздушная криотерапия» результаты были менее впечатляющие — 11 (39%) относительно 7 (25%). Полученные данные свидетельствуют о превосходстве LBNP над WBC при их использовании для профилактики перенапряжения сердца — эффективность 83% относительно 35%. Это может быть обусловлено более выраженным влиянием LBNP на повышение детоксикационного потенциала и снижение уровня кортизола на фоне повышения индекса анаболизма.

Анализ заболеваемости спортсменов ОРВИ на контрольном и экспериментальном этапах, напротив, показал преимущество WBC: отмечено статистически значимое снижение числа случаев заболеваний ОРВИ в группе 2 «Общая воздушная криотерапия» на фоне снижения провоспалительных тенденций в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Это может быть обусловлено повышением антиоксидантного потенциала за счет активации антиоксидантной защиты [32, 49] и стимуляцией Т-клеточного иммунитета.

Проведенное нами на протяжении учебно-тренировочного года исследование влияния введения в период наиболее интенсивных физических нагрузок курсов WBC и LBNP в тренировочный процесс спортсменов показало более выраженное положительное влияние WBC на самооценку качества жизни спортсменами по опроснику SF-36. Наши данные подтверждаются использованием WBC для снятия стрессовых состояний [28]. По данным L. Bettoni и соавт. (2013), сеансы WBC дают существенное улучшение по всем исследованным параметрам, отражающим качество жизни и способность выполнять повседневную деятельность (боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), глобальное состояние здоровья (GH), шкала тяжести усталости (FSS) и короткая форма (SH)-36)) [9].

Для ускорения восстановительных процессов проводить курсы WBC и LBNP мы рекомендуем непосредственно после тренировки (не позже чем через 1 час) на этапах тренировочного цикла перед наиболее ответственными соревнованиями. При проведении WBC необходимо учитывать, что из-за кратковременного снижения результатов спортивной деятельности процедуру следует проводить только в восстановительный и подготовительный периоды годового тренировочного цикла. Необходимо также понимать, что WBC может вызвать неблагоприятный эффект за счет ослабления каскада восстановления–регенерации скелетных мышц. Именно поэтому, если рекомендуется сочетание WBC и физических упражнений, следует учитывать степень повреждения мышц, вызванную физическими упражнениями, и возможное нарушение анаболической сигнализации [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показывают, что курсы WBC и LBNP оказывают влияние на разные факторы, приводящие к

перетренированности у спортсменов циклических видов спорта.

LBNP имеет наиболее выраженный потенциал для использования у спортсменов с целью: 1) усиления детоксикационного процесса (повышение функциональной активности альбуминов и снижения индекса токсичности); 2) повышения адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам (снижение КФК, КФК МВ, RI); 3) нормализации соотношения катаболических и анаболических процессов в организме (снижение повышенного уровня кортизола и повышение ИА).

WBC может использоваться у спортсменов с целью: 1) снижения оксидативного стресса (уменьшение oxLDL); 2) устранения дисбаланса цитокинов (снижение провоспалительных и повышение противовоспалительных цитокинов); 3) снижения заболеваемости спортсменов ОРВИ за счет иммуномодулирующего эффекта (повышение CD3, снижение CD8 и CD25, повышение ИРИ).

По полученным нами данным курсы WBC и LBNP оказывают комплексное общестимулирующее и модулирующее действие, повышают самооценку качества жизни и могут использоваться для постнагрузочного восстановления у спортсменов.

Наиболее выраженное положительное влияние на качество жизни по SF-36 и снижение заболеваемости ОРВИ оказывает WBC, на снижение частоты перенапряжения сердца — LBNP. При введении курсов WBC и LBNP в начале тренировочного процесса их положительные эффекты сохраняются и в конце учебно-тренировочного года.

В связи с разнонаправленностью действия абдоминальная декомпрессия и общая воздушная криотерапия могут быть использованы при решении конкретных задач восстановления в качестве самостоятельного терапевтического метода или в комплексе.

В дальнейшем планируется проведение исследований по разработке методик сопряженного применения WBC и LBNP в тренировочном процессе у спортсменов циклических видов спорта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимова Л.И., Архангельская И.А., Аулик И.В. и др. Детская спортивная медицина. М.: Медицина; 1991.
2. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Василенко В.С., Мамиев Н.Д., Семенова Ю.Б., Карповская Е.Б. Использование криотерапии для повышения стрессоустойчивости спортсменок в групповых видах гимнастики. Педиатр. 2021; 12(2): 43–52. DOI: 10.17816/PED12243-52.
4. Василенко В.С., Семенова Ю.Б. Патогенетические механизмы развития стрессорной кардиомиопатии у высококвалифицированных спортсменов. Педиатр. 2013; 4(2): 57–61. DOI: 10.17816/PED4257-61.
5. Мамиев Н.Д., Василенко В.С., Семенова Ю.Б. Распространенность и структура нарушения ритма сердца у спортсменов в циклических видах спорта. Медицина: теория и практика. 2023; 8(1): 35–40. DOI: 10.56871/MTP.2023.59.63.004.
6. Потапова Е.А., Земляной Д.А., Антонов А.А. и др. Влияние самоизоляции на режим дня и тренировок спортсменов подростков. Медицина и организация здравоохранения. 2020; 5(4): 34–43.
7. Abaïdia A., Dupont G. Recovery strategies for football players. Swiss Sports & Exercise Medicine. 2018; 66(4): 28–36.

8. Banfi G., Lombardi G., Colombini A., Melegati G. Whole-body cryotherapy in athletes. *Sports Med.* 2010; 40(6): 509–17. DOI: 10.2165/11531940-000000000-00000.
9. Bell L., Ruddock A., Maden-Wilkinson T. et al. “Is It Overtraining or Just Work Ethic?”: Coaches’ Perceptions of Overtraining in High-Performance Strength Sports. *Sports (Basel).* 2021; 9(6): 85. DOI: 10.3390/sports9060085.
10. Bell L., Ruddock A., Maden-Wilkinson T., Rogerson D.J. Overreaching and overtraining in strength sports and resistance training: A scoping review. *Sports Sci.* 2020; 38(16): 1897–1912. DOI: 10.1080/02640414.2020.1763077.
11. Bettoni L., Bonomi F.G., Zani V. et al. Effects of 15 consecutive cryotherapy sessions on the clinical output of fibromyalgic patients. *Clin. Rheumatol.* 2013; 32: 1337–45. DOI: 10.1007/s10067-013-2280-9.
12. Biffi A., Maron B., Culasso F. et al. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107: 697–703. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.10.049.
13. Chang C., Putukian M., Aerni G. et al. Mental health issues and psychological factors in athletes: detection, management, effect on performance and prevention: American Medical Society for Sports Medicine Position Statement-Executive Summary. *Br J Sports Med.* 2020; 54(4): 216–20. DOI: 10.1136/bjsports-2019-101583.
14. Chena M., Rodríguez M.L., Bores A.J., Ramos-Campo D.J. Effects of a multifactorial injuries prevention program in young Spanish football players. *J Sports Med Phys Fitness.* 2019; 59(8): 1353–62. DOI: 10.23736/S0022-4707.19.09219-3.
15. Chung Y., Hsiao Y.-T., Huang W.C. Physiological and Psychological Effects of Treadmill Overtraining Implementation. *Biology (Basel).* 2021; 10(6): 515. DOI: 10.3390/biology10060515.
16. DeBlauw J.A., Crawford D.A., Kurtz B.K. et al. Evaluating the Clinical Utility of Daily Heart Rate Variability Assessment for Classifying Meaningful Change in Testosterone-to-Cortisol Ratio: A Preliminary Study. *Int J Exerc Sci.* 2021; 14(3): 260–73.
17. Flavio A. Cadegiani, Claudio E. Kater. Basal Hormones and Biochemical Markers as Predictors of Overtraining Syndrome in Male Athletes: The EROS-BASAL Study. *Journal of Athletic Training.* 2019; 54(8): 906–14. DOI: 10.4085/1062-6050-148-18.
18. Fonda B., Sarabon N. Effects of Intermittent Lower-Body Negative Pressure on Recovery After Exercise-Induced Muscle Damage. *Int J Sports Physiol Perform.* 2015; 10(5): 581–6. DOI: 10.1123/ijsp.2014-0311.
19. Furmanek M.P., Slomka K., Juras G. The effects of cryotherapy on proprioception system. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 696397. DOI: 10.1155/2014/696397.
20. Guimarães T.T., Terra R., Dutra P.M.L. Chronic effects of exhausting exercise and overtraining on the immune response: Th1 and Th2 profile. *Motricidade.* 2017; 13(3): 69–78. DOI: 10.6063/motricidade.10049.
21. Hausswirth C., Louis J., Bieuzen F. et al. Effects of whole-body cryotherapy vs. far-infrared vs. passive modalities on recovery from exercise-induced muscle damage in highly-trained runners. *PLoS ONE.* 2011; 6(12): e27749. DOI: 10.1371/journal.pone.0027749.
22. Hohenauer E., Taeymans J., Baeyens J-P. et al. The Effect of Post-Exercise Cryotherapy on Recovery Characteristics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One.* 2015; 10(9): e0139028. DOI: 10.1371/journal.pone.0139028.
23. Hui-hui D., Bing-hong G., Huan Z., Sheng-tao Y. The effects of lower limb intermittent negative pressure therapy on the skin microcirculation perfusion of quadriceps in male rowers. *CJAP.* 2019; 35(2): 126–9. DOI: 10.12047/j.cjap.5727.2019.028.
24. Joro R., Uusitalo A., DeRuisseau K.C., Atalay M. Changes in cytokines, leptin, and IGF-1 levels in overtrained athletes during a prolonged recovery phase: A case-control study. *J Sports Sci.* 2017; 35(23): 2342–9. DOI: 10.1080/02640414.2016.1266379.
25. Kim H-G., Cheon E-J., Bai D-S. et al. Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investig.* 2018; 15(3): 235–45. DOI: 10.30773/pi.2017.08.17.
26. Laza V. Cryotherapy in athletes. *Health, Sports & Rehabilitation Medicine.* 2019; 20(2): 85–91. DOI: 10.26659/pm3.2019.20.2.85.
27. Lee E.C., Fragala M.S., Kavouras S.A. et al. Biomarkers in sports and exercise: tracking health, performance, and recovery in athletes. *J Strength Cond Res.* 2017; 31(10): 2920–37. DOI: 10.1519/JSC.0000000000002122.
28. Lombardi G., Ziemann E., Banfi G. Whole-Body Cryotherapy in Athletes: From Therapy to Stimulation. An Updated Review of the Literature. *Front Physiol.* 2017; 8: 258. DOI: 10.3389/fphys.2017.00258.
29. Maior A.S., Tannure M., Eiras F., de Sá Ferreira A. Effects of intermittent negative pressure and active recovery therapies in the post-match period in elite soccer players: A randomized, parallel arm, comparative study. *Biomedical Human Kinetics.* 2020; 12: 59–68, DOI: 10.2478/bhk-2020-0008.
30. Mangine G.T., Van Dusseldorp T.A., Feito Y., et al. Testosterone and Cortisol Responses to Five High-Intensity Functional Training Competition Workouts in Recreationally Active Adults. *Sports (Basel).* 2018; 6(3): 62. DOI: 10.3390/sports6030062.
31. Medina-Leyte D.J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M. et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approach-

- es. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(8): 3850. DOI: 10.3390/ijms22083850.
32. Mila-Kierzenkowska C., Jurecka A., Woźniak A. et al. The effect of submaximal exercise preceded by single whole-body cryotherapy on the markers of oxidative stress and inflammation in blood of volleyball players. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013: 409567. DOI: 10.1155/2013/409567.
 33. Nasi M., Bianchini E., Lo Tartaro D. et al. Effects of whole-body cryotherapy on the innate and adaptive immune response in cyclists and runners. *Immunol Res.* 2020; 68(6): 422–35. DOI: 10.1007/s12026-020-09165-1.
 34. Novak J., Zorzi A., Castelletti S. et al. Electrocardiographic differentiation of idiopathic right ventricular outflow tract ectopy from early arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace.* 2017; 19: 622–8. DOI: 10.1093/europace/euw018.
 35. Osadchaya O.I., Futorny S.M., Shmatova E.A. Features of changes in the cytokine status in athletes depending on the level of physical activity. *Sports Medicine.* 2016; 1: 57–63 (in Russian).
 36. Partridge E.M., Cooke J., McKune A., Pyne D.B. Whole-Body Cryotherapy: Potential to Enhance Athlete Preparation for Competition? *Front Physiol.* 2019; 10: 1007. DOI: 10.3389/fphys.2019.01007.
 37. Rakhmanov R.S., Bogomolova E.S., Khayrov R.Sh. Estimation of the diet and metabolic status of hockey players with different body mass. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2019; 88(4): 57–65. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10042. (in Russian).
 38. Rose C., Edwards K.M., Siegler J. et al. Whole-body Cryotherapy as a Recovery Technique after Exercise: A Review of the Literature. *Int J Sports Med.* 2017; 38(14): 1049–60. DOI: 10.1055/s-0043-114861.
 39. Russell J.M., Birch M.J., Love P.T. et al. The effects of a single whole-body cryotherapy exposure on physiological, performance, and perceptual responses of professional academy soccer players after repeated sprint exercise. *J. Strength Cond. Res.* 2017; 31: 415–21. DOI: 10.1519/JSC.0000000000001505.
 40. Скопичев В.Г., Жичкина Л.В. Физиологические основы детоксикации. СПб.; 2012: 460.
 41. Sutkowy P., Augustynska B., Wozniak A., Rakowski A. Physical exercise combined with whole-body cryotherapy in evaluating the level of lipid peroxidation products and other oxidant stress indicators in kayakers. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014; 2014: 402631. DOI: 10.1155/2014/402631.
 42. van Rensburg A.J., Janse van Rensburg D.C., van Buuren H.E. et al. The use of negative pressure wave treatment in athlete recovery. *South African Sports Medicine Association.* 2017; 29: 1–7. DOI: 10.17159/2078-516X/2017/v29i0a1544.
 43. Varghese D.S., Ali B.R. Pathological Crosstalk Between Oxidized LDL and ER Stress in Human Diseases: A Comprehensive Review. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 674103. DOI: 10.3389/fcell.2021.674103.
 44. Vasilenko V.S., Mamiev N.D. Prevention of cardiovascular system adaptation failure in athletes with the method of abdominal decompression. *Sechenov medical journal.* 2017; 3(29): 25–31.
 45. Vasilenko V.S., Mamiev N.D., Semenova Y.B. Prevention of cardiovascular system adaptation failure in athletes with the method of cryotherapy. *Pediatrician.* 2018; 9(6): 83–92. DOI: 10.17816/PED9683-92.
 46. Wehrens X.H., Chiang D.Y., Li N. Chronic exercise: a contributing factor to atrial fibrillation? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62(1): 78–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.070.
 47. Zembron-Lacny A., Morawin B., Wawrzyniak-Gramacka E. et al. Multiple Cryotherapy Attenuates Oxi-Inflammatory Response Following Skeletal Muscle Injury. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(21): 7855. DOI: 10.3390/ijerph17217855.
 48. Ziemann E., Olek R.A., Kujach S. et al. Five-day whole-body cryostimulation, blood inflammatory markers, and performance in high-ranking professional tennis players. *J. Athl. Train.* 2012; 47: 664–72. DOI: 10.4085/1062-6050-47.6.13.
 49. Zingg J.M., Vlad A., Ricciarelli R. Oxidized LDLs as Signaling Molecules. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10(8): 1184. DOI: 10.3390/antiox10081184.

REFERENCES

1. Abrosimova L.I., Arhangel'skaya I.A., Aulik I.V. i dr. *Detskaya sportivnaya medicina. [Children's sports medicine].* Moskva: Medicina Publ.; 1991. (in Russian).
2. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. *Medicinskie laboratornye tekhnologii. [Medical laboratory technologies].* Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
3. Vasilenko V.S., Mamiev N.D., Semenova Ju.B., Karpovskaja E.B. Ispol'zovanie krioterapii dlja povyshenija stressoustojchivosti sportsmenok v gruppovyh vidah gimnastiki. [The use of cryotherapy to increase the stress resistance of female athletes in group gymnastics]. *Pediatr.* 2021; 12(2): 43–52. DOI: 10.17816/PED12243-52. (in Russian).
4. Vasilenko V.S., Semenova Yu.B. Patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya stressornoj kardiomiopatii u vysokokvalificirovannyh sportsmenov. [Pathogenetic mechanisms of stress cardiomyopathy development in highly qualified athletes]. *Pediatr.* 2013; 4(2): 57–61. DOI: 10.17816/PED4257-61. (in Russian).
5. Mamiev N.D., Vasilenko V.S., Semenova Ju.B. Rasprostranennost' i struktura narushenija ritma serdca u sportsmenov v ciklicheskih vidah sporta. *Medicina: teorija i praktika.* 2023; 8(1): 35–40. DOI: 10.56871/MTP.2023.59.63.004. (in Russian).
6. Potapova E.A., Zemlyanoy D.A., Antonov A.A. i dr. Vliyanie samoizolyacii na rezhim dnya i trenirovok sports-

- menov podrozkov. [The influence of self-isolation on the daily routine and training of adolescent athletes]. *Medicina i organizacija zdravoohraneniya*. 2020; 5(4): 34–43. (in Russian).
7. Abaïdia A., Dupont G. Recovery strategies for football players. *Swiss Sports & Exercise Medicine*. 2018; 66(4): 28–36.
 8. Banfi G., Lombardi G., Colombini A., Melegati G. Whole-body cryotherapy in athletes. *Sports Med*. 2010; 40(6): 509–17. DOI: 10.2165/11531940-000000000-00000.
 9. Bell L., Ruddock A., Maden-Wilkinson T. et al. “Is It Overtraining or Just Work Ethic?”: Coaches’ Perceptions of Overtraining in High-Performance Strength Sports. *Sports (Basel)*. 2021; 9(6): 85. DOI: 10.3390/sports9060085.
 10. Bell L., Ruddock A., Maden-Wilkinson T., Rogerson D.J. Overreaching and overtraining in strength sports and resistance training: A scoping review. *Sports Sci*. 2020; 38(16): 1897–1912. DOI: 10.1080/02640414.2020.1763077.
 11. Bettoni L., Bonomi F.G., Zani V. et al. Effects of 15 consecutive cryotherapy sessions on the clinical output of fibromyalgic patients. *Clin. Rheumatol*. 2013; 32: 1337–45. DOI: 10.1007/s10067-013-2280-9.
 12. Biffi A., Maron B., Culasso F. et al. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am. J. Cardiol*. 2011; 107: 697–703. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.10.049.
 13. Chang C., Putukian M., Aerni G. et al. Mental health issues and psychological factors in athletes: detection, management, effect on performance and prevention: American Medical Society for Sports Medicine Position Statement-Executive Summary. *Br J Sports Med*. 2020; 54(4): 216–20. DOI: 10.1136/bjsports-2019-101583.
 14. Chena M., Rodríguez M.L., Bores A.J., Ramos-Campo D.J. Effects of a multifactorial injuries prevention program in young Spanish football players. *J Sports Med Phys Fitness*. 2019; 59(8): 1353–62. DOI: 10.23736/S0022-4707.19.09219-3.
 15. Chung Y., Hsiao Y.-T., Huang W.C. Physiological and Psychological Effects of Treadmill Overtraining Implementation. *Biology (Basel)*. 2021; 10(6): 515. DOI: 10.3390/biology10060515.
 16. DeBlauw J.A., Crawford D.A., Kurtz B.K. et al. Evaluating the Clinical Utility of Daily Heart Rate Variability Assessment for Classifying Meaningful Change in Testosterone-to-Cortisol Ratio: A Preliminary Study. *Int J Exerc Sci*. 2021; 14(3): 260–73.
 17. Flavio A. Cadegiani, Claudio E. Kater. Basal Hormones and Biochemical Markers as Predictors of Overtraining Syndrome in Male Athletes: The EROS-BASAL Study. *Journal of Athletic Training*. 2019; 54(8): 906–14. DOI: 10.4085/1062-6050-148-18.
 18. Fonda B., Sarabon N. Effects of Intermittent Lower-Body Negative Pressure on Recovery After Exercise-Induced Muscle Damage. *Int J Sports Physiol Perform*. 2015; 10(5): 581–6. DOI: 10.1123/ijsp.2014-0311.
 19. Furmanek M.P., Slomka K., Juras G. The effects of cryotherapy on proprioception system. *Biomed. Res. Int*. 2014; 2014: 696397. DOI: 10.1155/2014/696397.
 20. Guimarães T.T., Terra R., Dutra P.M.L. Chronic effects of exhausting exercise and overtraining on the immune response: Th1 and Th2 profile. *Motricidade*. 2017; 13(3): 69–78. DOI: 10.6063/motricidade.10049.
 21. Hausswirth C., Louis J., Bieuzen F. et al. Effects of whole-body cryotherapy vs. far-infrared vs. passive modalities on recovery from exercise-induced muscle damage in highly-trained runners. *PLoS ONE*. 2011; 6(12): e27749. DOI: 10.1371/journal.pone.0027749.
 22. Hohenauer E., Taeymans J., Baeyens J-P. et al. The Effect of Post-Exercise Cryotherapy on Recovery Characteristics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 2015; 10(9): e0139028. DOI: 10.1371/journal.pone.0139028.
 23. Hui-hui D., Bing-hong G., Huan Z., Sheng-tao Y. The effects of lower limb intermittent negative pressure therapy on the skin microcirculation perfusion of quadriceps in male rowers. *CJAP*. 2019; 35(2): 126–9. DOI: 10.12047/j.cjap.5727.2019.028.
 24. Joro R., Uusitalo A., DeRuisseau K.C., Atalay M. Changes in cytokines, leptin, and IGF-1 levels in overtrained athletes during a prolonged recovery phase: A case-control study. *J Sports Sci*. 2017; 35(23): 2342–9. DOI: 10.1080/02640414.2016.1266379.
 25. Kim H-G., Cheon E-J., Bai D-S. et al. Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investig*. 2018; 15(3): 235–45. DOI: 10.30773/pi.2017.08.17.
 26. Laza V. Cryotherapy in athletes. *Health, Sports & Rehabilitation Medicine*. 2019; 20(2): 85–91. DOI: 10.26659/pm3.2019.20.2.85.
 27. Lee E.C., Fragala M.S., Kavouras S.A. et al. Biomarkers in sports and exercise: tracking health, performance, and recovery in athletes. *J Strength Cond Res*. 2017; 31(10): 2920–37. DOI: 10.1519/JSC.0000000000002122.
 28. Lombardi G., Ziemann E., Banfi G. Whole-Body Cryotherapy in Athletes: From Therapy to Stimulation. An Updated Review of the Literature. *Front Physiol*. 2017; 8: 258. DOI: 10.3389/fphys.2017.00258.
 29. Maior A.S., Tannure M., Eiras F., de Sá Ferreira A. Effects of intermittent negative pressure and active recovery therapies in the post-match period in elite soccer players: A randomized, parallel arm, comparative study. *Biomedical Human Kinetics*. 2020; 12: 59–68. DOI: 10.2478/bhk-2020-0008.
 30. Mangine G.T., Van Dusseldorp T.A., Feito Y., et al. Testosterone and Cortisol Responses to Five High-Intensity Functional Training Competition Workouts in

- Recreationally Active Adults. *Sports* (Basel). 2018; 6(3): 62. DOI: 10.3390/sports6030062.
31. Medina-Leyte D.J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M. et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(8): 3850. DOI: 10.3390/ijms22083850.
 32. Mila-Kierzenkowska C., Jurecka A., Woźniak A. et al. The effect of submaximal exercise preceded by single whole-body cryotherapy on the markers of oxidative stress and inflammation in blood of volleyball players. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013: 409567. DOI: 10.1155/2013/409567.
 33. Nasi M., Bianchini E., Lo Tartaro D. et al. Effects of whole-body cryotherapy on the innate and adaptive immune response in cyclists and runners. *Immunol Res.* 2020; 68(6): 422–35. DOI: 10.1007/s12026-020-09165-1.
 34. Novak J., Zorzi A., Castelletti S. et al. Electrocardiographic differentiation of idiopathic right ventricular outflow tract ectopy from early arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace.* 2017; 19: 622–8. DOI: 10.1093/europace/euw018.
 35. Osadchaya O.I., Futorny S.M., Shmatova E.A. Features of changes in the cytokine status in athletes depending on the level of physical activity. *Sports Medicine.* 2016; 1: 57–63 (in Russian).
 36. Partridge E.M., Cooke J., McKune A., Pyne D.B. Whole-Body Cryotherapy: Potential to Enhance Athlete Preparation for Competition? *Front Physiol.* 2019; 10: 1007. DOI: 10.3389/fphys.2019.01007.
 37. Rakhmanov R.S., Bogomolova E.S., Khayrov R.Sh. Estimation of the diet and metabolic status of hockey players with different body mass. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88(4): 57–65. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10042. (in Russian).
 38. Rose C., Edwards K.M., Siegler J. et al. Whole-body Cryotherapy as a Recovery Technique after Exercise: A Review of the Literature. *Int J Sports Med.* 2017; 38(14): 1049–60. DOI: 10.1055/s-0043-114861.
 39. Russell J.M., Birch M.J., Love P.T. et al. The effects of a single whole-body cryotherapy exposure on physiological, performance, and perceptual responses of professional academy soccer players after repeated sprint exercise. *J. Strength Cond. Res.* 2017; 31: 415–21. DOI: 10.1519/JSC.0000000000001505.
 40. Skopichev V.G., Zhichkina L.V. *Fiziologicheskiye osnovy detoksikatsii*. [Physiological basis of detoxification]. Sankt-Peterburg; 2012: 460. (in Russian).
 41. Sutkowy P., Augustynska B., Wozniak A., Rakowski A. Physical exercise combined with whole-body cryotherapy in evaluating the level of lipid peroxidation products and other oxidant stress indicators in kayakers. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014; 2014: 402631. DOI: 10.1155/2014/402631.
 42. van Rensburg A.J., Janse van Rensburg D.C., van Buuren H.E. et al. The use of negative pressure wave treatment in athlete recovery. *South African Sports Medicine Association.* 2017; 29: 1–7. DOI: 10.17159/2078-516X/2017/v29i0a1544.
 43. Varghese D.S., Ali B.R. Pathological Crosstalk Between Oxidized LDL and ER Stress in Human Diseases: A Comprehensive Review. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 674103. DOI: 10.3389/fcell.2021.674103.
 44. Vasilenko V.S., Mamiev N.D. Prevention of cardiovascular system adaptation failure in athletes with the method of abdominal decompression. *Sechenov medical journal.* 2017; 3(29): 25–31.
 45. Vasilenko V.S., Mamiev N.D., Semenova Y.B. Prevention of cardiovascular system adaptation failure in athletes with the method of cryotherapy. *Pediatrician.* 2018; 9(6): 83–92. DOI: 10.17816/PED9683-92.
 46. Wehrens X.H., Chiang D.Y., Li N. Chronic exercise: a contributing factor to atrial fibrillation? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62(1): 78–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.070.
 47. Zembron-Lacny A., Morawin B., Wawrzyniak-Gramacka E. et al. Multiple Cryotherapy Attenuates Oxi-Inflammatory Response Following Skeletal Muscle Injury. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(21): 7855. DOI: 10.3390/ijerph17217855.
 48. Ziemann E., Olek R.A., Kujach S. et al. Five-day whole-body cryostimulation, blood inflammatory markers, and performance in high-ranking professional tennis players. *J. Athl. Train.* 2012; 47: 664–72. DOI: 10.4085/1062-6050-47.6.13.
 49. Zingg J.M., Vlad A., Ricciarelli R. Oxidized LDLs as Signaling Molecules. *Antioxidants* (Basel). 2021; 10(8): 1184. DOI: 10.3390/antiox10081184.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.60.72.014

УДК 616.348-002-08-072.1+611.018.73+617.55+614.2

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

© Артём Владимирович Кокорев¹, Сергей Андреевич Корепин¹, Ксения Дмитриевна Охотникова¹, Дарья Александровна Немчанинова¹, Сергей Витальевич Иванов^{1, 2}

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

² Елизаветинская больница. 195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14

Контактная информация: Артём Владимирович Кокорев — студент педиатрического факультета.

E-mail: kokarev.artem@inbox.ru

Для цитирования: Кокорев А.В., Корепин С.А., Охотникова К.Д., Немчанинова Д.А., Иванов С.В. Особенности клинических и эндоскопических проявлений язвенного колита // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 156–167. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.60.72.014>

Поступила: 16.06.2023

Одобрена: 25.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Язвенный колит относится к категории иммуновоспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта и поражает слизистую оболочку толстой кишки с появлением эрозий и язв. Оценка течения заболевания проводится на основании специфических кишечных и внекишечных жалоб пациента и эндоскопической картины поражения толстой кишки на основании данных колоноскопии. Вместе с тем инвазивность и сложность подготовки к колоноскопии не позволяет часто ее выполнять, что заставляет врача определять тактику ведения пациента в отсутствии эндоскопических данных, что особенно актуально в рамках амбулаторного наблюдения пациента. **Цель исследования:** оценить связь между степенью поражения слизистой оболочки толстой кишки и клинической картиной язвенного колита и разработать способ прогнозирования глубины поражения слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите на основании совокупности специфических клинических проявлений заболевания. **Материалы и методы.** В рамках реализации научного проекта проведено поперечное (одномоментное) ретроспективное исследование на базе городского центра воспалительных заболеваний кишечника СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». В анализ были включены данные 106 пациентов с верифицированным диагнозом «язвенный колит», которым была выполнена илеоколоноскопия и была проведена детальная оценка специфичных для язвенного колита жалоб. **Результаты исследования.** Медиана возраста пациентов составила 37 лет, в изучаемой выборке количество мужчин и женщин было равным. В структуре жалоб преобладали изменение консистенции стула в сторону неоформленного, кашицеобразного и жидкого (68% пациентов), боли/дискомфорт в животе (63%), учащение стула (61%), кровь в стуле (60%), в то время как слизь в стуле, повышение температуры тела и ложные позывы на дефекацию встречались значительно реже (36, 19 и 13% соответственно). По результатам колоноскопии поражение слизистой оболочки отсутствовало у 28% пациентов; проктит, левосторонний и тотальный колит встречались в 17, 28 и 26% случаев соответственно; гиперемия, эрозии и язвы были выявлены в 7, 38 и 27% случаев соответственно. В результате логистического регрессионного анализа была разработана модель прогнозирования глубины поражения слизистой оболочки толстой кишки на основании совокупности клинических жалоб, регрессионная формула: $P = 1 / (1 + e^{-z})$, где $z = -0,734 \cdot [\text{ложные позывы}] + 1,397 \cdot [\text{кровь в стуле}] + 0,397 \cdot [\text{изменение консистенции стула}] + 0,623 \cdot [\text{боли в животе}] + 0,630 \cdot [\text{слизь в стуле}] - 0,858$. При значении $p \geq 0,5$ прогнозируется наличие повреждения слизистой оболочки толстой кишки в виде эрозий или язв. Чувствительность модели — 79,7%, специфичность — 68,8%. **Заключение.** На основании созданной логистической регрессионной модели был разработан инструмент прогнозирования глубины поражения слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с язвенным колитом на основании совокупной клинической картины заболевания в формате калькулятора MS Excel, доступного для загрузки. Диагностические показатели разработанной модели имеют значение, достаточное

для применения данного инструмента в рутинной клинической практике при амбулаторном наблюдении пациентов с язвенным колитом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит; жалобы; колоноскопия; поражение слизистой оболочки; эрозии; язвы; прогнозирование.

FEATURES OF CLINICAL AND ENDOSCOPIC SIGNS OF ULCERATIVE COLITIS

© Artem V. Kokorev¹, Sergei A. Korepin¹, Kseniya D. Okhotnikova¹,
Daria A. Nemchaninova¹, Sergei V. Ivanov^{1, 2}

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Elizavetinskaya hospital. Vavilovskiy str., 14, Saint Petersburg, Russian Federation, 195257

Contact information: Artem V. Kokorev — student of the pediatric faculty. E-mail: kokarev.artem@inbox.ru

For citation: Kokorev AV, Korepin SA, Okhotnikova KD, Nemchaninova DA, Ivanov SV. Features of clinical and endoscopic signs of ulcerative colitis. University therapeutic journal (St. Petersburg).2023;5(4):156-167. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.60.72.014>

Received: 16.06.2023

Revised: 25.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. Introduction. Ulcerative colitis belongs to the category of immunoinflammatory diseases of the gastrointestinal tract and affects the mucous of the colon with the appearance of erosions and ulcers. The assessment of the course of the disease is carried out on the basis of specific intestinal and extraintestinal complaints of the patient and the endoscopic picture of the colon lesion based on colonoscopy data. At the same time, the invasiveness and complexity of preparation for colonoscopy does not allow it to be performed often, which forces the doctor to determine the tactics of patient management in the absence of endoscopic data, which is especially important in the framework of outpatient observation. **The aim** of the study was to assess the relationship between the degree of damage to the colon mucous and the clinical manifestations of ulcerative colitis and to develop a method for predicting the depth of damage to the mucous of the colon in ulcerative colitis patients based on a set of specific clinical manifestations of the disease. **Materials and methods.** A cross-sectional retrospective study was carried out on the basis of the city center for inflammatory bowel diseases of the Elizavetinskaya Hospital. The analysis included data from 106 patients with a verified diagnosis of ulcerative colitis, who underwent colonoscopy and a detailed assessment of ulcerative colitis-specific complaints. **Results.** The median age of the patients was 37 years, in the study sample the number of men and women was equal. The structure of complaints was dominated by a change in the consistency of the stool in the direction of unformed, mushy and liquid (68% of patients), abdominal pain/discomfort (63%), frequent stool (61%), bloody stool (60%), while mucus in the stool, fever and false urge to defecate were much less common (36%, 19% and 13%, respectively). According to the results of colonoscopy, mucosal lesions were absent in 28% of patients; proctitis, left-sided and total colitis occurred in 17, 28 and 26% of cases, respectively; hyperemia, erosions and ulcers were detected in 7%, 38% and 27% of cases, respectively. As a result of logistic regression analysis, a model was developed for predicting the depth of damage to the colon mucosa based on a set of clinical complaints, the regression formula is: $P = 1 / (1 + e^{-z})$, where $z = -0.734 \cdot [\text{false urges}] + 1.397 \cdot [\text{blood in the stool}] + 0.397 \cdot [\text{change in the consistency of the stool}] + 0.623 \cdot [\text{abdominal pain}] + 0.630 \cdot [\text{mucus in the stool}] - 0.858$. At a value of $p \geq 0.5$, the presence of damage to the mucous membrane of the colon in the form of erosions or ulcers is predicted. The sensitivity of the model is 79.7%, the specificity is 68.8%. **Conclusion.** Based on the created logistic regression model, a tool was developed to predict the depth of damage to the mucous of the colon in patients with ulcerative colitis based on the aggregate clinical picture of the disease, in the format of the MS Excel calculator available for download. Diagnostic indicators of the developed model have a value sufficient for the use of this tool in routine clinical practice in outpatient observation of patients with ulcerative colitis.

KEY WORDS: ulcerative colitis; complaints; colonoscopy; mucosal lesions; erosion; ulcers; prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к числу которых относятся язвенный колит и болезнь Крона, считаются одной из наиболее сложных для ведения пациентов категорий болезней пищеварительного тракта, так как отличаются хроническим неуклонно прогрессирующим течением, требуют пожизненной противорецидивной терапии и существенно снижают качество жизни и трудоспособность. Язвенный колит — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки с обязательным вовлечением в патологический процесс прямой кишки [4–6, 10, 12, 13].

В Санкт-Петербурге, согласно данным, накопленным СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» за период 2018–2020 гг., распространенность язвенного колита составляет около 90 случаев на 100 тыс. населения города, что превышает среднероссийские показатели и делает проблему данного заболевания особенно актуальной в отношении Санкт-Петербурга [8, 9].

В основе первичной диагностики язвенного колита лежит оценка эндоскопической картины заболевания по результатам илеоколоноскопии и патоморфологическая оценка данных мультифокальной биопсии, охватывающей все отделы пищеварительного тракта от прямой кишки до терминального отдела подвздошной кишки, в сопоставлении с клинической картиной заболевания и данными лабораторно-инструментальных исследований [1, 3, 4, 10, 11]. Заподозрить язвенный колит в дебюте заболевания позволяет характерная клиническая картина: к основным клиническим симптомам язвенного колита относятся диарея с выделением со стулом крови, ложные и императивные позывы на дефекацию, тенезмы. При тяжелом течении возможно появление общих симптомов, таких как лихорадка, снижение массы тела, общая слабость, потеря аппетита, анорексия. Следует отметить, что для язвенного колита, в отличие от болезни Крона, боль в животе менее характерна и носит умеренный (спастический) характер. Во многих случаях у пациентов также имеются и внекишечные проявления данного заболевания, развивающиеся как следствие системного воспалительного процесса, — периферические и осевые артропатии, поражения глаз, слизистых оболочек, кожи и другие проявления.

Согласно международным рекомендациям и клиническим рекомендациям Минздрава России касательно язвенного колита у взрослых пациентов выделяют 3 варианта поражения толстой кишки в зависимости от протяженности воспалительного процесса в слизистой оболочке [4, 10]:

1. Проктит: поражение ограничено прямой кишкой;
2. Левосторонний колит: поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит);
3. Тотальный колит: поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный язвенный колит с ретроградным илеитом).

Воспалительный процесс аутоиммунной природы может в различной степени поражать слизистую оболочку толстой кишки, вызывая характерные визуально определяемые при эндоскопии изменения, что позволяет классифицировать эндоскопическую активность заболевания по Schroeder [4, 13]:

1. Минимальная активность (0 баллов по Schroeder): норма или неактивное заболевание;
2. Минимальная активность (1 балл по Schroeder): легкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, легкая контактная ранимость;
3. Умеренная активность (2 балла по Schroeder): выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость, эрозии;
4. Выраженная активность (3 балла по Schroeder): спонтанная ранимость, изъязвления.

Как видно из детализации балльной оценки по Schroeder, ключевым показателем данной классификации является глубина поражения слизистой оболочки толстой кишки — наличие гиперемии, эрозий и язв либо интактная слизистая оболочка.

Следует отметить, что характерные кишечные и внекишечные жалобы пациента в совокупности с эндоскопической картиной и данными мультифокальной биопсии не только позволяют заподозрить язвенный колит в дебюте заболевания, но и используются для оценки эффективности проводимой специфической терапии базисными препаратами для лечения язвенного колита, к числу которых относятся пероральные и ректальные формы 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры.

В рутинной гастроэнтерологической практике ключевой целью терапии язвенного колита является достижение клинико-эндоскопической ремиссии, которая подразумевает отсутствие специфических кишечных жалоб (диарея, выделение крови со стулом и др.) вкупе с отсутствием либо минимальными эндоскопическими проявлениями заболевания. Соответственно, отсутствие клинической и, что более важно для определения дальнейшей тактики ведения пациента, эндоскопической ремиссии после курса проведения базисной терапии свидетельствует в пользу ее неэффективности и требует от врача перехода на более высокий уровень терапии согласно концепции STEP UP [2, 4, 8–10]: увеличение дозировки препаратов 5-аминосалициловой кислоты и назначение в дополнение к данному лечению глюкокортикоидов (для индукции ремиссии язвенного колита) и иммуносупрессоров (в качестве противорецидивного лечения).

Понимание эндоскопической активности заболевания по Schroeder, в частности глубины поражения слизистой оболочки, и протяженности иммуновоспалительного поражения толстой кишки являются основой для выбора терапии язвенного колита. Вместе с тем в существующей клинической практике при амбулаторном наблюдении пациента возможность частого выполнения илеоколоноскопии пациентам с язвенным колитом ограничена по причине сложности и инвазивности данной процедуры и потенциального риска развития осложнений эндоскопии и сопровождающей ее в ряде случаев медикаментозной седации [7]. Как правило, в рутинной практике городского центра воспалительных заболеваний кишечника СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» пациентам с язвенным колитом эндоскопическое исследование выполняется в дебюте заболевания, через 3–6 месяцев от начала терапии для оценки ее эффективности и в дальнейшем — по необходимости, оптимально — с ежегодной периодичностью.

Таким образом, при наблюдении пациентов с язвенным колитом в рамках рутинного амбулаторного приема врач-гастроэнтеролог систематически сталкивается с ситуацией нехватки клинической информации для принятия решения о назначении той или иной терапии, так как в подавляющем большинстве случаев приема пациенту илеоколоноскопия накануне приема у врача не проводилась. В некоторых случаях косвенно оценить активность воспаления в слизистой оболочке кишечника позволяет исследование кала на фекальный кальпротектин,

но широкое распространение данного лабораторного исследования ограничено вследствие его относительно высокой стоимости.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования была оценка связи между степенью поражения слизистой оболочки толстой кишки и клинической картиной язвенного колита и разработка способа прогнозирования глубины поражения слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите на основании совокупности специфических клинических проявлений заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная студенческая научная работа поддержана грантом Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга Конкурса грантов для студентов вузов, расположенных на территории Санкт-Петербурга, аспирантов вузов, отраслевых и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга.

Для достижения поставленной цели было проведено поперечное (одномоментное) ретроспективное исследование на базе городского центра воспалительных заболеваний кишечника СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

В рамках исследования была проанализирована медицинская документация пациентов с язвенным колитом, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

Критерии включения клинико-эндоскопической информации из истории болезни пациента в анализ данных были следующими:

1. Установленный ранее в анамнезе диагноз язвенного колита, подтвержденный эндоскопически и гистологически;
2. Возраст старше 18 лет;
3. Выполнение илеоколоноскопии в рамках госпитализации.

Критерии невключения в исследование:

1. Проведение у пациента дифференциальной диагностики между язвенным колитом и болезнью Крона в рамках обследования, наличие сегментарности поражения толстой кишки по данным илеоколоноскопии, которая не позволяет исключить болезнь Крона;
2. Отсутствие в истории болезни детализированного описания клинической картины заболевания при поступлении на отделение для обследования;

3. Неудовлетворительная подготовка кишечника к илеоколоноскопии, выявленная при выполнении данной процедуры;
4. Неполный осмотр толстой кишки в результате колоноскопии.

Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом Елизаветинской больницы (выписка из протокола № 137 от 27.10.2021 г.) в рамках комплексной темы «Воспалительные заболевания кишечника у взрослых: структура, клиничко-патогенетические особенности, эффективность терапевтической тактики, прогнозирование течения».

Предварительно в исследование были отобраны 202 истории болезни пациентов с язвенным колитом, наблюдавшихся в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» в 2021–2022 гг. После детализированного изучения историй болезни из последующего анализа были исключены 96 наблюдений как не соответствующие критериям включения/невключения. Таким образом, финальная выборка

пациентов для проведения статистического анализа составила 106 наблюдений (рис. 1).

Статистический анализ данных включал оценку корреляционных связей между жалобами пациента и данными эндоскопической картины заболевания (коэффициент корреляции Спирмена), построение логистической регрессионной модели.

Логистический регрессионный анализ был использован для моделирования (прогнозирования) глубины поражения слизистой оболочки на основании имеющихся клинических жалоб-предикторов.

Метод бинарной логистической регрессии используется для моделирования независимой переменной бинарной на основании значений нескольких зависимых переменных.

Суть метода сводится к созданию логистического регрессионного уравнения вида

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где P — прогнозируемая вероятность того, будет ли бинарная зависимая переменная иметь

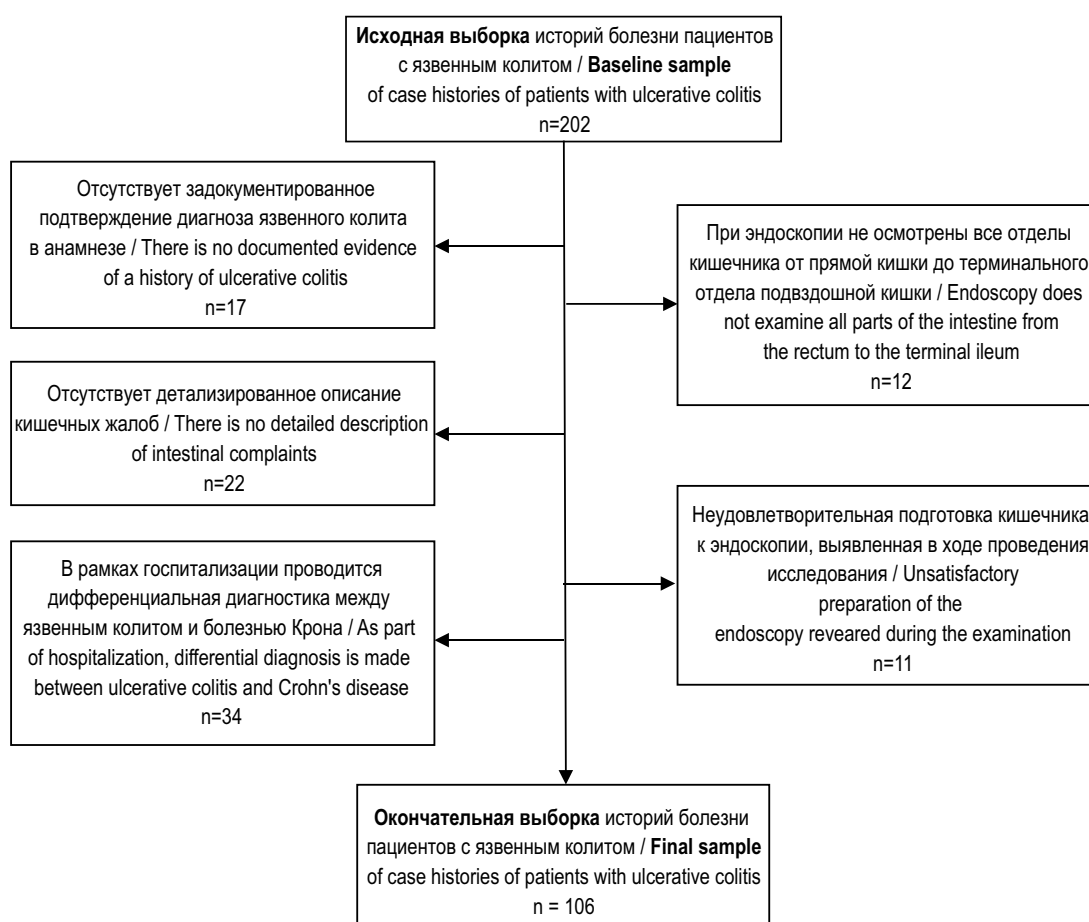


Рис. 1. Результаты отбора наблюдений для включения в анализ данных

Fig. 1. Results of the selection of observations to be included in the data analysis

Таблица 1

Характеристики изучаемой выборки пациентов (n=106)

Table 1

Characteristics of the study sample of patients (n = 106)

Группа характеристик / Feature group	Характеристика / Characteristic	Значение / Value
Демографические данные / Demographics	Возраст, лет / Age, years	
	медиана / median	37,0
	минимум / min	18
	максимум / max	72
	Пол / Gender, n (%)	
	мужчины / male	53 (50,0)
	женщины / female	53 (50,0)
Клиническая картина (наличие специфических жалоб) / Clinical results (presence of specific complaints)	Учащение стула / Increase of stool frequency, n (%)	
	стул учащен / bowel movements are more frequent	65 (61,3)
	стул не учащен / bowel movements are not frequent	41 (38,7)
	Изменение консистенции стула / Change in stool consistency, n (%)	
	стул неоформленный, кашицеобразный или жидкий / stools that are unformed, mushy, or loose	72 (67,9)
	стул оформленный / stools are formed	34 (32,1)
	Кровь в стуле / Bloody stools, n (%)	
	присутствует / present	64 (60,4)
	отсутствует / absent	42 (39,6)
	Слизь в стуле / Mucus in the stool, n (%)	
	присутствует / present	38 (35,8)
	отсутствует / absent	68 (64,2)
	Ложные позывы на дефекацию / False urge to defecate, n (%)	
	присутствует / present	14 (13,2)
	отсутствует / absent	92 (86,8)
	Боли или дискомфорт в животе / Abdominal pain or discomfort, n (%)	
	присутствует / present	67 (63,2)
	отсутствует / absent	39 (36,8)
	Повышение температуры тела / Increased body temperature, n (%)	
	присутствует / present	20 (18,9)
	отсутствует / absent	86 (81,1)
Эндоскопическая картина / Endoscopy results	Протяженность поражения слизистой оболочки толстой кишки / Extent of colonic mucosal lesions, n (%)	
	поражение отсутствует / no lesions	30 (28,3)
	проктит / proctitis	18 (17,0)
	левосторонний колит / left-sided colitis	30 (28,3)
	тотальный колит / pancolitis	28 (26,4)
	Глубина поражения слизистой оболочки толстой кишки / Depth of lesion of the colonic mucosa, n (%)	
	поражение отсутствует / no lesions	30 (28,3)
	выявлена гиперемия / hyperemia	7 (6,6)
	выявлены эрозии / erosions	40 (37,7)
	выявлены язвы / ulcers	29 (27,4)

значение 0 или 1; e — основание натурального логарифма; z рассчитывается в уравнении вида $z = k_1x_1 + k_2x_2 + k_nx_n + \dots + b$, в котором k — рассчитанные коэффициенты, x — значения переменных-предикторов, b — рассчитанная константа.

Прогнозирование с использованием логистической регрессионной модели осуществляется следующим образом: при значении P , рассчитанном на основании введенных в уравнение значений независимых переменных-предикторов, большем или равном 0,5, считается, что зависимая переменная будет иметь значение «1», а если значение P оказывается меньшим 0,5, то зависимая переменная будет иметь значение «0».

Бинарной зависимой переменной в данном случае являлся сгруппированный в две категории результат эндоскопического исследования: наличие эрозий или язв в толстой кишке (код зависимой переменной «1») либо наличие гиперемии или отсутствие поражения слизистой оболочки (код зависимой переменной «0»). Независимыми переменными-предикторами в логистической регрессионной модели были специфические жалобы пациента, закодированные также как бинарные переменные (наличие/отсутствие определенной жалобы).

Анализ данных проводился с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 17.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Демографические характеристики изучаемой выборки пациентов, частота встречаемости специфических жалоб и особенности поражения слизистой оболочки кишечника представ-

лены в таблице 1 и на рисунке 2. Протяженность и глубина поражения слизистой оболочки толстой кишки по результатам илеоколоноскопии представлены на рисунке 3.

Таким образом, в структуре жалоб у пациентов с язвенным колитом преобладали нарушения со стороны стула (учащение стула, изменение консистенции в сторону неоформленного, кашицеобразного и жидкого, появление крови в стуле) а также боли/дискомфорт в животе.

В результате корреляционного анализа были выявлены статистически значимые прямо пропорциональные связи между наличием большинства жалоб, но выявленные связи были слабыми или средней силы (табл. 2).

Наиболее сильные корреляционные связи закономерно были выявлены между учащением стула, изменением консистенции стула и появлением крови в стуле.

При оценке эндоскопической картины у 28,3% пациентов с язвенным колитом было отмечено отсутствие поражения слизистой оболочки, в случае наличия поражения наиболее часто в изучаемой выборке встречался левосторонний колит и эрозивное повреждение слизистой оболочки толстой кишки.

Корреляционные связи между наличием специфических жалоб и результатами эндоскопического исследования представлены в таблице 3.

Таким образом, наличие почти всех жалоб (за исключением ложных позывов на дефекацию) ожидаемо имели прямо пропорциональные связи как с глубиной, так и с протяженностью поражения слизистой оболочки толстой кишки, но в большинстве случаев связь была слабой силы.

При этом была выявлена статистически значимая сильная прямо пропорциональная

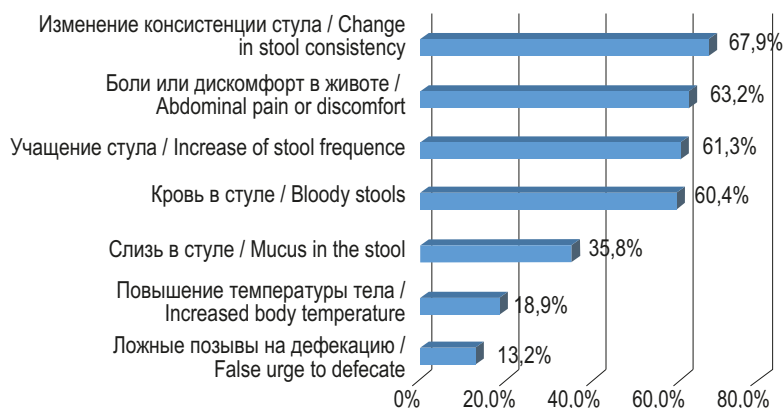


Рис. 2. Распространенность специфических жалоб в изучаемой выборке пациентов

Fig. 2. Prevalence of specific complaints in the studied sample of patients

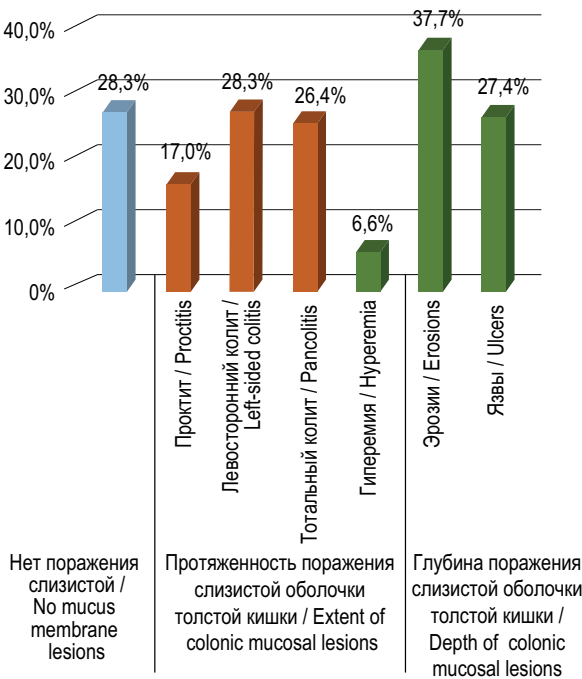


Рис. 3. Протяженность и глубина поражения слизистой оболочки толстой кишки по результатам илеоколоноскопии

Fig. 3. Extent and depth of colon mucosa lesion by results of colonoscopy

связь между глубиной и протяженностью поражения слизистой оболочки толстой кишки ($p=0,758$; $p<0,001$).

Таким образом, выявление статистически значимых корреляционных связей между наличием жалоб пациента и глубиной и протяженностью поражения слизистой оболочки толстой кишки в одномерном анализе позволило предположить возможность математического моделирования результатов эндоскопической картины на основании не отдельных жалоб, а их совокупности, для чего было применено логистическое регрессионное моделирование — метод многомерной статистики.

В результате логистического регрессионного анализа методами форсированного ввода, последовательного включения и последовательного исключения переменных-предикторов были созданы несколько моделей, из числа которых была отобрана модель с наибольшей прогностической способностью.

Из данной модели были исключены две независимые переменные-предикторы (наличие учащения стула и повышения температуры тела), как не имеющие прогностической ценности.

Таблица 2

Корреляционная матрица специфических жалоб пациентов (значения коэффициента корреляции Спирмена и уровень статистической значимости)

Table 2

Correlation matrix specific complaints (Spearman's correlation coefficient values and statistical significance)

Жалоба / Complaint	Учащение стула / Increase of stool frequency	Изменение консистенции стула / Change in stool consistency	Кровь в стуле / Bloody stools	Слизь в стуле / Mucus in the stool	Ложные позывы на дефекацию / False urge to defecate	Боли или дискомфорт в животе / Abdominal pain or discomfort
Изменение консистенции стула / Change in stool consistency	$\rho=0,616$; $p<0,001$	—	—	—	—	—
Кровь в стуле / Bloody stools	$\rho=0,545$; $p<0,001$	$\rho=0,518$; $p<0,001$	—	—	—	—
Слизь в стуле / Mucus in the stool	$\rho=0,217$; $p=0,005$	$\rho=0,261$; $p=0,007$	$\rho=0,404$; $p<0,001$	—	—	—
Ложные позывы на дефекацию / False urge to defecate	$\rho=0,138$; $p=0,158$	$\rho=0,089$; $p=0,364$	$\rho=0,145$; $p=0,138$	$\rho=0,231$; $p=0,017$	—	—
Боли или дискомфорт в животе / Abdominal pain or discomfort	$\rho=0,157$; $p=0,107$	$\rho=0,314$; $p=0,001$	$\rho=0,302$; $p=0,002$	$\rho=0,244$; $p=0,012$	$\rho=0,067$; $p=0,498$	—
Повышение температуры тела / Increased body temperature	$\rho=0,284$; $p=0,003$	$\rho=0,331$; $p=0,001$	$\rho=0,341$; $p<0,001$	$\rho=0,042$; $p=0,671$	$\rho=-0,046$; $p=0,642$	$\rho=0,268$; $p=0,005$

Таблица 3

Корреляционные связи между специфическими жалобами пациентов и данными эндоскопического исследования толстой кишки (значения коэффициента корреляции Спирмена и уровень статистической значимости)

Table 3

Correlations between specific patient complaints and colon endoscopic examination (Spearman correlation coefficient values and statistical significance)

Жалоба / Complaint	Глубина поражения слизистой оболочки толстой кишки / Depth of lesion of the colonic mucosa	Протяженность поражения слизистой оболочки толстой кишки / Extent of colonic mucosal lesions
Учащение стула / Increase of stool frequency	$\rho=0,372$; $p<0,001$	$\rho=0,417$; $p<0,001$
Изменение консистенции стула / Change in stool consistency	$\rho=0,351$; $p<0,001$	$\rho=0,437$; $p<0,001$
Кровь в стуле / Bloody stools	$\rho=0,492$; $p<0,001$	$\rho=0,519$; $p<0,001$
Слизь в стуле / Mucus in the stool	$\rho=0,327$; $p=0,001$	$\rho=0,300$; $p=0,002$
Ложные позывы на дефекацию / False urge to defecate	$\rho=0,137$; $p=0,161$	$\rho=0,156$; $p=0,111$
Боли или дискомфорт в животе / Abdominal pain or discomfort	$\rho=0,273$; $p=0,005$	$\rho=0,310$; $p=0,001$
Повышение температуры тела / Increased body temperature	$\rho=0,200$; $p=0,040$	$\rho=0,267$; $p=0,006$

Отобранная логистическая регрессионная модель имела значение R2 Найджелкерке 0,276, формула модели:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где P — прогнозируемая вероятность того, что на основании имеющихся клинических жалоб у пациента имеется повреждение слизистой оболочки толстой кишки в виде эрозий или язв;

$$\begin{aligned} z = & -0,734 \times [\text{ложные позывы}] + \\ & + 1,397 \times [\text{кровь в стуле}] + \\ & + 0,397 \times [\text{изменение консистенции стула}] + \\ & + 0,623 \times [\text{боли в животе}] + \\ & + 0,630 \times [\text{слизь в стуле}] - 0,858. \end{aligned}$$

Соответственно, в формулу подставляются значения 0/1 в зависимости от наличия той или иной жалобы-предиктора, и по итогам расчета при значении $P \geq 0,5$ прогнозируется наличие повреждения слизистой оболочки толстой кишки в виде эрозий или язв, при $P < 0,5$ прогнозируется отсутствие поражения слизистой оболочки толстой кишки или гиперемии.

Диагностические параметры полученной модели представлены в таблице 4.

Для удобного использования данной формулы на базе программы MS Excel был разработан соответствующий калькулятор, размещенный в открытом доступе. Интерфейс данного калькулятора представлен на рисунке 4.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования была уточнена структура жалоб при язвенном колите, в которой закономерно преобладали изменение консистенции стула в сторону неоформленного, жидкого и кашицеобразного, учащение стула и выделение крови со стулом. Обратила на себя внимание высокая частота встречаемости болей/дискомфорта в животе, хотя данная жалоба считается патогномоничной в большей степени для болезни Крона, а не для язвенного колита.

Таблица 4

Диагностические параметры модели

Table 4

Model diagnostic parameters

Параметр / Parameter	Значение, % / Meaning, %
Чувствительность / Sensitivity (SE)	79,7
Специфичность / Specificity (SP)	68,8
Прогностическая ценность положительного результата / Prognostic value of a positive result (PPV)	85,5
Прогностическая ценность отрицательного результата / Prognostic value of a negative result (NPV)	59,9
Точность / Accuracy (AC)	76,4

	1	2
1	Калькулятор для прогнозирования глубины поражения слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите на основании жалоб	
2	Жалобы:	Наличие данной жалобы
3	Имеются ложные позывы на дефекацию?	да
4	В стуле присутствует кровь?	да
5	Стул полуоформленный, кашицеобразный или жидкий?	нет
6	В стуле присутствует слизь?	нет
7	Имеются боли в животе?	да
8		
9	Глубина поражения слизистой оболочки толстой кишки:	Имеются эрозии или язвы слизистой оболочки с вероятностью 85,5%
10		
11		
12	Параметры логистической регрессионной модели:	
13	Чувствительность (SE):	79,7%
14	Специфичность (SP):	68,8%
15	Прогностическая ценность положит. результата (PPV):	85,5%
16	Прогностическая ценность отрицат. результата (NPV):	59,9%
17	Точность (AC):	76,4%

Рис. 4. Интерфейс калькулятора для прогнозирования глубины поражения слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите на основании клинической картины заболевания

Fig. 4. Calculator interface for predicting the depth of damage to the colon mucosa in ulcerative colitis based on the clinical signs of the disease

Использование совокупности жалоб и их сопоставление с клинической картиной заболевания позволило с применением логистического регрессионного моделирования разработать инструмент прогнозирования глубины поражения слизистой оболочки толстой кишки (наличие эрозий/язв) на основании определенных жалоб: наличия крови и слизи в стуле, изменения консистенции стула, болей в животе, ложных позывов на дефекацию. Инструмент в формате калькулятора предложен на базе общедоступной программы MS Excel, загрузка данного файла возможна по ссылке https://docs.google.com/spreadsheets/d/1EycPg78pOTIACJ5xDpDvRoJeNv_ILoSJ/edit?usp=share_link&ouid=108600746687528518124&rtopof=true&sd=true (QR-код для скачивания файла MS Excel представлен на рисунке 5, в онлайн-режиме при отсутствии предустановленной программы MS Excel файл не функционирует).

Диагностические показатели разработанной модели имеют значение, достаточное для применения данного инструмента в рутинной клинической практике при амбулаторном наблюдении пациентов с язвенным колитом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, про-



Рис. 5. QR-код для загрузки калькулятора MS Excel

Fig. 5. QR-code to download MS Excel calculator

ведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Данная студенческая научная работа поддержана грантом Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга Конкурса грантов для студентов вузов, расположенных на территории Санкт-Петербурга, аспирантов вузов, отраслевых и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This student's scientific work was supported by a grant from the Committee for Science and Higher Education of the Government of St. Petersburg Grants Competition for students of universities located in St. Petersburg, graduate students of universities, industry and academic institutions located in St. Petersburg.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дементьева Е.А., Степанова А.А., Гурина О.П. и др. Лабораторные показатели аутоагрессии при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Медицина: теория и практика. 2018; 3(3 приложен): 9–12.
2. Залетова Н.К., Востокова Л.П., Чухловин А.Б. и др. Генетические факторы, влияющие на эффективность терапии глюкокортикоидами при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Педиатр. 2015; 6(3): 91–7. DOI: 10.17816/PED6391-97.
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. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70.
4. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2019; 18(4): 7–36. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.
5. Князев О.В., Болдырева О.Н., Парфенов А.И. и др. Качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 9: 18–25.
6. Петров С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. и др. Клинический случай осложненного течения болезни Крона: трудности диагностики и лечения. Университетский терапевтический вестник. 2022; 4(3): 39–46.
7. Семионкин Е.И., Трушин С.Н., Куликов Е.П. и др. Осложнения колоноскопии и факторы риска их возникновения (обзор литературы). Колопроктология. 2017; 2(60): 89–93. DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-2-89-93.
8. Успенский Ю.П., Шабров А.В., Иванов С.В. и др. Базисная терапия воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге: результаты многоцентрового исследования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 198(2): 64–76. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-64-76.
9. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Галагудза М.М. Клиническая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге и особенности использования базисной терапии в системе городского здравоохранения: результаты одномоментного эпидемиологического исследования. Экспериментальная и клиниче-

ская гастроэнтерология. 2021; 190(6): 29–39. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-29-39.

10. Щукина О.Б., Иванов С.В., Шотик А.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению язвенного колита. University Therapeutic Journal. 2021; 1: 58–70.
11. Flynn S. Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. Surg Clin North Am. 2019; 99(6): 1051–62. DOI: 10.1016/j.suc.2019.08.001.
12. Hodson R. Inflammatory bowel disease. Nature. 2016; 540(7634): S97. DOI: 10.1038/540s97a.
13. Maaser C., Sturm A., Vavricka S.R. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. Journal of Crohn's and Colitis. 2019; 13(2): 144–64K. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113.

REFERENCES

1. Dement'eva E.A., Stepanova A.A., Gurina O.P. i dr. Laboratornye pokazateli autoagressii pri vospalitel'nyh zabolevaniyah kishechnika u detej. [Laboratory indicators of autoaggression in inflammatory bowel diseases in children]. Medicina: teoriya i praktika. 2018; 3(3 prilozhen): 9–12. (in Russian).
2. Zaletova N.K., Vostokova L.P., Chuhlovina A.B. i dr. Geneticheskie faktory, vliyayushchie na effektivnost' terapii glyukokortikoidami pri hronicheskikh vospalitel'nyh zabolevaniyah kishechnika u detej. [Genetic factors influencing the effectiveness of glucocorticoid therapy in chronic inflammatory bowel diseases in children]. Pediatr. 2015; 6(3): 91–7. DOI: 10.17816/PED6391-97. (in Russian).
3. Ivashkin V.T., Maev I.V., Car'kov P.V. i dr. Diagnostika i lechenie yazvennoj bolezni u vzroslykh (Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii, Rossijskogo obshchestva kolorektal'nyh hirurgov i Rossijskogo endoskopicheskogo obshchestva). [Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in adults (Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society)]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020; 30(1): 49–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70. (in Russian).
4. Ivashkin V.T., Shelygin Ju.A., Belousova E.A. i soavt. Proekt klinicheskikh rekomendacij po diagnostike i lecheniju jazvennogo kolita. [Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis]. Koloproktologiya. 2019; 18(4): 7–36. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36. (in Russian).
5. Knjazev O.V., Boldyreva O.N., Parfenov A.I. i dr. Kachestvo zhizni bol'nykh vospalitel'nykh zabolevaniyami kishechnika. [Quality of life of patients with inflammatory bowel diseases]. Eksperimental'naja i

- klinicheskaja gastrojenterologija. 2011; 9: 18–25. (in Russian).
6. Petrov S.V., Uspenskij Yu.P., Fominyh Yu.A. i dr. Klinicheskij sluchaj oslozhnennogo techeniya bolezni Krona: trudnosti diagnostiki i lecheniya. [Clinical case of complicated course of Crohn's disease: difficulties of diagnosis and treatment]. Universitetskij terapevtsicheskij vestnik. 2022; 4(3): 39–46. (in Russian).
 7. Semionkin E.I., Trushin S.N., Kulikov E.P. i dr. Oslozheniya kolonoskopii i faktory riska ih vozniknoveniya (obzor literatury). [Complications of colonoscopy and risk factors for their occurrence (literature review)]. Koloproktologija. 2017; 2(60): 89–93. DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-2-89-93. (in Russian).
 8. Uspenskiy Y.P., Shabrov A.V., Ivanov S.V. i dr. Bazisnaja terapija vospalitel'nyh zabolevanij kishechnika v Sankt-Peterburge: rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija. [Basic therapy of inflammatory bowel diseases in St. Petersburg: the results of a multicenter study]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2022; 198(2): 64–76. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-64-76. (in Russian).
 9. Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominyh Y.A., Galagudza M.M. Klinicheskaja harakteristika vospalitel'nyh zabolevanij kishechnika v Sankt-Peterburge i osobennosti ispol'zovanija bazisnoj terapii v sisteme gorodskogo zdravoohraneniya: rezul'taty odnomomentnogo jepidemiologicheskogo issledovanija. [Clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in St. Petersburg and features of the use of basic therapy in the city health care system: the results of a one-time epidemiological study]. Eksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2021; 190(6): 29–39. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-29-39. (in Russian).
 10. Shhukina O.B., Ivanov S.V., Shotik A.V. Prakticheskie rekomendacii dlja terapevtov po diagnostike i lecheniju jazvennogo kolita. [Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis]. University Therapeutic Journal. 2021; 1: 58–70. (in Russian).
 11. Flynn S., Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. Surg Clin North Am. 2019; 99(6): 1051–62. DOI: 10.1016/j.suc.2019.08.001.
 12. Hodson R. Inflammatory bowel disease. Nature. 2016; 540(7634): S97. DOI: 10.1038/540s97a.
 13. Maaser C., Sturm A., Vavricka S.R. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. Journal of Crohn's and Colitis. 2019; 13(2): 144–64K. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.57.96.015

УДК 616.1-07-089.819.843-089.87-084-082.8-003.9+608.1+613.6.02+331.582.2+614.2

ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ПЕРЕСАДКЕ СЕРДЦА

© Иван Михайлович Волков, Виталий Александрович Майдан,
Михаил Александрович Бокарев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактная информация: Иван Михайлович Волков — студент. E-mail: Vankamoby@yandex.ru

Для цитирования: Волков И.М., Майдан В.А., Бокарев М.А. Факторы риска при пересадке сердца //

Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 168–176. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.57.96.015>

Поступила: 31.05.2023

Одобрена: 01.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. Трансплантация сердца (ТС) стала общепринятым методом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности во всем мире. Одновременно с накоплением опыта врачи сталкиваются и с различными осложнениями. В данной работе описана клинико-экспериментальная оценка факторов риска, влияющих на пери- и постоперационный период. Проведен анализ потенциальных причин осложнений, связанных с подбором реципиентов сердца, критериями сердечного донорства, направленных на уменьшение летальности в листе ожидания и на увеличение объема и повышение результативности оперативных вмешательств по пересадке сердца и восстановлению пациентов после трансплантации посредством мер физиолого-гигиенической профилактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пересадка сердца; факторы риска; осложнение; профилактика; реабилитация.

RISK FACTORS FOR HEART TRANSPLANTATION

© Ivan M. Volkov, Vitaly A. Maidan, Mikhail A. Bokarev

Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademichian Lebedeva st., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

Contact information: Ivan M. Volkov — student. E-mail: Vankamoby@yandex.ru

For citation: Volkov IM, Maidan VA, Bokarev MA. Risk factors for heart transplantation. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):168-176. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.57.96.015>

Received: 31.05.2023

Revised: 01.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. Heart transplantation (TH) has become a generally accepted method of treating end-stage heart failure worldwide. Simultaneously with the accumulation of experience, doctors also face various complications. This paper describes a clinical and experimental assessment of risk factors affecting the peri- and postoperative period. The analysis of the potential causes of complications associated with the selection of heart recipients, the criteria of cardiac donation, aimed at both reducing mortality in the waiting list, and increasing the volume and effectiveness of surgical interventions for heart transplantation and recovery of patients after transplantation, through measures of physiological and hygienic prevention.

KEY WORDS: heart transplant; risk factors; complication; prevention; rehabilitation.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая заболеваемость и смертность пациентов с хронической сердечной недостаточностью остается серьезной проблемой современной медицины. Ежегодно в мире вы-

полняется более 4000 трансплантаций сердца, подавляющее большинство вмешательств — в странах Европы и Северной Америки [13]. В России на протяжении последних лет отмечается значительный рост числа пересадок сердца и других органов. Лидером в россий-

ской и мировой трансплантации сердца на протяжении нескольких лет остается ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России. В этом центре уже выполнено более 1000 таких операций. Однако потребности в выполнении трансплантации сердца по-прежнему в десятки раз превосходят реалии [3]. Такое вмешательство является единственным радикальным хирургическим методом лечения больных с терминальной стадией сердечной недостаточности. Пересадка сердца показана при крайне тяжелых заболеваниях, которые не поддаются медикаментозной терапии и приводят к выраженной сердечной недостаточности.

Вопрос о пересадке сердца решает консилиум из ведущих специалистов, где оценивается операционный риск и дальнейший прогноз конкретного больного. С накоплением опыта врачи начали сталкиваться с осложнениями, характерными как исключительно для больных после трансплантации, например ангиопатия пересаженного сердца, так и с традиционными осложнениями кардиохирургии, протекающими в новых условиях и часто с атипичной клинической картиной. Несмотря на достигнутые успехи в реализации комплексной программы ТС, способствовавшие улучшению ее непосредственных результатов и достижению выживаемости в первый год после операции более 90% пациентов, ведение реципиентов в раннем и отдаленном посттрансплантационном периодах представляет сложную клиническую задачу, что связано с негативным влиянием многих факторов на результативность трансплантации [7].

Установление закономерностей протекания посттрансплантационного периода в зависимости от пред-, интра- и посттрансплантационных причин представляется актуальным и является предметом проводимых исследований [4, 10]. Данный вопрос вызывает обоснованный интерес к изучению влияния различных предтрансплантационных факторов на частоту возникновения патологических состояний в посттрансплантационном периоде, в частности основного (предшествующего операции) заболевания и сопутствующих патологических состояний на развитие васкулопатии коронарных артерий пересаженного сердца, реакции отторжения трансплантата, артериальной гипертензии.

Таким образом, актуальность настоящего исследования связана с высоким уровнем тяжелых форм заболеваний сердца и заключается в необходимости физиолого-гигиени-

ческой и клинико-экспериментальной оценки этиологии риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, требующих пересадки сердца.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить основные предтрансплантационные факторы риска развития осложнений при пересадке сердца и разработать меры реабилитации в постоперационном периоде, влияющие на выживаемость пациента.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Проведение клинико-экспериментальной оценки факторов риска трансплантации сердца.
2. Подготовка пациента к операции, меры профилактики осложнений.
3. Разработка мер вторичной профилактики осложнений в период реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ научной отечественной и зарубежной литературы по проблеме оценки факторов риска здоровья и жизни пациента при пересадке сердца. Разработаны перспективные схемы вторичной профилактики осложнений в постоперационный период. Методы: исторический, сравнительный и системный анализ, логический эксперимент.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первая клиническая пересадка сердца 3 декабря 1967 г. хирургом из ЮАР Кристианом Барнардом относится, говоря словами Стефана Цвейга, к «звездным часам человечества». Это событие стоит в истории медицины в одном ряду с успешным экспериментом вакцинации Э. Дженнера (1796 г.), первой хирургической операцией с применением эфирного наркоза У. Мортон (1846 г.), первыми хирургическими операциями Дж. Листера с применением методов антисептики и асептики (1867 г.).

Таким образом, осмысление каждого из этих великих достижений истории медицины требует анализа соответствующего социокультурного, историко-научного контекста. Вслед за первой операцией трансплантации сердца человеку ровно через месяц (2 января 1968 г.) К. Барнард произвел вторую операцию, причем реципиент жил более 19 меся-

цев, а точнее 593 дня. Обе операции Барнарда оказали сильнейшее стимулирующее воздействие на развитие трансплантации сердца и других жизненно важных органов (печени, легкого и др.) в западных странах, особенно в США.

В СССР регулярные операции клинической трансплантации сердца начались только спустя 20 лет [6]. В России на протяжении последних лет отмечается значительный рост числа трансплантаций сердца и других органов, хотя еще в «Национальных рекомендациях ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН», принятых на конференции ОССН в декабре 2009 г., указано, что «трансплантация сердца не имеет серьезного будущего» [5].

Между тем, по данным Регистра Российского трансплантологического общества в 2015 г., количество трансплантаций сердца, выполняемых в 10 трансплантологических центрах России, увеличилось на 35,6% по сравнению с 2012 г. и составило 179 операций. На фоне увеличения общего количества трансплантаций сердца в нашей стране отмечается существенное снижение периоперационной смертности и улучшение выживаемости в отдаленном периоде. Так, согласно опубликованным данным регистра ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова», где в период с 1986 по 2019 гг. было выполнено более 1000 трансплантаций сердца, относительная выживаемость пациентов в раннем послеоперационном периоде (18 суток) в 2013–2014 гг. улучшилась в 4,4 раза по сравнению с периодом 2010–2012 гг. и в 8,6 раза по сравнению с периодом 1986–2009 гг. Сравнительный анализ долгосрочного прогноза показал, что пятилетняя выживаемость оперированных пациентов увеличилась с $0,34 \pm 0,08$ и $0,51 \pm 0,08$ в 1986–1991 гг. и 1992–2006 гг. соответственно до $0,85 \pm 0,12$ в 2010–2012 гг., что соответствует относительному снижению пятилетней смертности в 3,9 раза [2].

Продemonстрировано, что трансплантации сердца приводят к восстановлению трудоспособности и высоким показателям качества жизни [1]. Достигнутое увеличение выживаемости в ранние сроки после операции ОТТС обусловлено, в первую очередь, совершенствованием организации программы донорства и трансплантации сердца, качеством оперативного лечения, применением современных методов механической поддержки кровообращения, а также улучшением анестезиологического пособия и протоколов иммуносупрессии.

Трансплантация сердца выполняется пациентам с кардиомиопатией, ишемической болезнью сердца, тяжелыми декомпенсированными заболеваниями клапанов сердца (при невозможности выполнения иных методов хирургического лечения), миокардитами, врожденными пороками сердца, а также другими заболеваниями сердца, которые существенно ограничивают физическую активность и сопровождаются риском смерти в течение года, превышающим 50% [11, 12, 16, 17].

Трансплантация сердца показана пациентам с конечной стадией сердечной недостаточности (IIБ–III стадии по классификации Василенко–Стражеско) с выраженным ограничением физической активности (III–IV функциональный класс по NYHA) при неэффективности медикаментозной терапии или методов механической поддержки кровообращения, а также невозможности проведения иных методов хирургического лечения, но обладающим потенциалом для достижения ремиссии после трансплантации донорского сердца [14]. Пациенты, госпитализированные с острой или декомпенсированной сердечной недостаточностью, требующие непрерывной инфузии катехоламинов или находящиеся на механической поддержке кровообращения, находятся в приоритетном листе ожидания трансплантации сердца. Пациенты, включенные в лист ожидания и не нуждающиеся в постоянной медикаментозной инотропной или механической поддержке кровообращения, наблюдаются амбулаторно, проходят обследования для оценки статуса согласно следующим положениям [8, 9, 11, 16, 17]:

1. Объективные критерии неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью:

- фракция выброса левого желудочка $< 20\%$;
- давление заклинивания в легочной артерии > 20 мм рт.ст.;
- снижение максимального $O_2 < 12$ мл/кг в минуту у пациентов, не получающих бета-адреноблокаторы, и $O_2 < 14$ мл/кг в минуту на фоне приема максимально переносимой дозы бета-адреноблокаторов; ретрансплантация, обусловленная выраженной дисфункцией трансплантата;
- признаки тяжелой ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые значительно ограничивают повседневную деятельность при невозможности проведения реваскуляризации методами коронарного шунти-

рования или чрескожной ангиопластики коронарных артерий;

- рецидивирующие жизнеугрожающие нарушения ритма, рефрактерные к медикаментозной терапии, а также к электрофизиологическим методам лечения (катетерная абляция и(или) имплантация кардиовертера-дефибриллятора) [14].

2. Возраст старше 65 лет при отсутствии значимых сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития нежелательных событий в периоперационном периоде [14]. В настоящее время фактором, определяющим возможность выполнения трансплантации сердца, является не столько возраст, сколько наличие сопутствующих заболеваний и способность пациента к достижению ремиссии после перенесенного оперативного вмешательства. Имеются сообщения о выполнении трансплантации сердца лицам старше 80 лет. У лиц старшего возраста используются расширенные критерии для органного донорства.

3. Ожирение, характеризующееся значениями показателя индекса массы тела 30–35 кг/м², является фактором риска неблагоприятных исходов после трансплантации сердца, в связи с чем в настоящее время рассматривается как относительное противопоказание для трансплантации сердца [8].

4. Сопутствующие заболевания, повышающие риск развития периоперационных осложнений:

- язвенная болезнь в стадии обострения;
- сахарный диабет с повреждением органов-мишеней (нейропатия, нефропатия или ретинопатия); относительными противопоказаниями для трансплантации сердца у пациентов с сахарным диабетом являются наличие поражения органов-мишеней (за исключением непролиферативной ретинопатии) и невозможность достижения адекватного контроля гликемии (уровни гликозилированного гемоглобина > 7,5% или > 58 ммоль/л);
- гемодинамически значимый атеросклероз артерий головы и шеи, нижних конечностей, почечных артерий а также значимый атеросклероз и кальциноз восходящего отдела аорты являются относительными противопоказаниями для трансплантации сердца и имплантации устройств механической поддержки кровообращения;
- хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина > 2,5 мг/дл или клиренсом креатинина < 30 мл/мин/1,73 м² рас-

ценивается как относительное противопоказание для трансплантации сердца, однако в настоящее время имеется опыт сочетанной трансплантации сердца и почки, в том числе и в России;

- печеночная недостаточность с уровнем билирубина > 2,5 мг/л, повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза, МНО > 1,5 без варфарина;
- нарушение функции внешнего дыхания, характеризующееся величиной показателя ОФВ₁ < 40%;
- нарушения свертывающей системы крови;
- перенесенная инфарктная пневмония в течение предыдущих 6–8 недель;
- тяжелые неврологические или нервно-мышечные расстройства;
- истощение, или кахексия, у пациентов с сердечной недостаточностью является неблагоприятным фактором, связанным с более высоким риском развития нежелательных событий и летальностью; это может быть обусловлено более почтенным возрастом, большей длительностью и более выраженной тяжестью заболевания, что также может оказывать влияние на риск развития периоперационных осложнений и способность к восстановлению в послеоперационном периоде [8, 9, 11, 12, 14–17].

5. Состояния и заболевания, которые могут сопровождаться нарушением режима приема лекарственных средств в послеоперационном периоде:

- неблагоприятный социальный статус или психические заболевания, при которых невозможно достижение ремиссии;
- перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения; эпизоды злоупотребления наркотиками или алкоголем в течение последних 6 месяцев, неспособность отказаться от курения табака [8, 9, 11, 12, 14–17].

6. Хронические инфекционные заболевания:

- вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) — трансплантация сердца может быть выполнена пациентам с наличием антител к ВИЧ в крови в случае отсутствия оппортунистических инфекций (в течение > 1 месяца), получающим комбинированную этиотропную противовирусную терапию (в течение > 3 месяцев), при отсутствии определяемой в крови РНК ВИЧ (в течение > 3 месяцев) и при отсутствии лимфопении (содержание в крови CD4-положительных клеток > 200 кле-

ток/мкл в течение > 3 месяцев); пациенты с первичной лимфомой центральной нервной системы или висцеральной саркомой Капоши не рассматриваются в качестве потенциальных реципиентов сердечного трансплантата;

- вирусы гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) — пациенты с разрешившейся или неактивной инфекцией ВГВ и ВГС могут быть включены в лист ожидания ТС. Пациентам с хронической инфекцией ВГВ и ВГС для решения вопроса о возможности выполнения трансплантации сердца показано проведение биопсии печени. Разрешившаяся инфекция ВГС характеризуется наличием в крови антител к ВГС, отсутствием РНК ВГС, определяемой методом ПЦР, и сохранной синтетической функцией печени. Хроническая инфекция ВГС характеризуется наличием РНК вируса в крови или активным приемом противовирусных лекарственных средств. Неактивная перенесенная инфекция вирусного гепатита В характеризуется наличием НВ-антигена и/или НВ-антител и отсутствием НВ-антигена. Хроническая инфекция ВГВ характеризуется наличием в крови поверхностного НВ-антигена [8, 9, 11, 12, 14–17].

7. Сопутствующие заболевания, повышающие периоперационные осложнения:

- выраженные нарушения функции внешнего дыхания (например, тяжелая обструктивная болезнь легких с $\text{ОФВ}_1 < 1$ л/мин);
- легочная гипертензия с транспульмональным градиентом > 15 мм рт.ст. или легочно-сосудистым сопротивлением > 5 единиц Вуда, рефрактерная к медикаментозной терапии (NO, силденафил) и/или механической поддержке кровообращения; выраженные нарушения функции печени и/или почек;
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, саркоидоз или системный амилоидоз);
- наличие клинических, радиологических, биохимических или морфологических признаков цирроза печени, портальной гипертензии или гепатоцеллюлярной карциномы [9, 14].

Пациенты, ожидающие трансплантации, должны находиться под тщательным контролем. Если состояние пациента улучшается или остается стабильным, трансплантацию откладывают на неопределенное время. При ухудшении состояния пациента, а тем более

при возникновении потребности в медикаментозной или механической поддержке кровообращения его перемещают в листе ожидания на первые места.

Подбор донорского сердца осуществляется в основном по группе крови. Тканевую совместимость между донором и реципиентом, как правило, не проверяют, поскольку она мало влияет на исход трансплантации.

Донор должен соответствовать реципиенту по следующим критериям:

- половая принадлежность;
- физическое развитие (окружность грудной клетки, окружности плеча);
- группа крови и HLA;

Перед планируемой трансплантацией сердца пациенту проводят следующие исследования и процедуры:

- антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность живота и пр.);
- измерение артериального давления и пульса;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- анализ на группу крови и Rh-фактор;
- коагулограмму;
- исследования крови на ВИЧ, HCV-Ab, сифилис;
- рентгенографию;
- электрокардиограмму.

Рекомендованы следующие хирургические методики:

- биатриальная (анастомозы накладываются между предсердиями донора и реципиента);
- бикавальная (анастомозы накладываются между полыми венами донора и реципиента) для выполнения трансплантации сердца.

Главным преимуществом биатриальной методики является минимальное время ишемии трансплантата из всех возможных методик трансплантации сердца, а основные недостатки в послеоперационном периоде следующие: недостаточность трикуспидального клапана, так как биатриальный анастомоз может приводить к аномально расширенной полости и искаженной геометрии правого предсердия; предсердные аритмии и нарушения сократимости, так как сохраняются части предсердий донора и реципиента, что может привести к сохранению двух водителей ритма; тромбоэмболии, так как возможно стенозирование межпредсердных анастомозов и образование тромбов в области длинной циркулярной линии швов.

Недостатками бикавального метода являются более длительное время ишемии трансплантата по сравнению с биатриальной методикой, а также возможное развитие стеноза либо при анастомозе верхней полой вены, либо анастомозе нижней полой вены. Главные преимущества бикавальной методики по сравнению с биатриальной следующие: снижение количества предсердных аритмий и длительности временной стимуляции; снижение частоты трикуспидальной регургитации, т.к. сохраняется нормальная геометрия правого предсердия трансплантата и один синусовый узел; уменьшается длительность пребывания пациента в стационаре.

Существенное влияние на результат операции оказывает выбор оптимальной схемы интенсивной терапии при различных вариантах дисфункции сердечного трансплантата. В тщательном подборе кардиотропной и вазоактивной терапии нуждаются те пациенты, которые имеют исходно повышенный уровень легочного сосудистого сопротивления, что традиционно считается фактором риска, отягощающим течение раннего периода после ТС.

Таким образом, основной задачей раннего периода после ТС является восстановление адекватной, соответствующей метаболическим потребностям организма реципиента, насосной функции сердечного трансплантата. На этом этапе интенсивной терапии необходима комбинация всех современных методов коррекции функций донорского сердца, как медикаментозных, так и с использованием возможностей современных методик вспомогательного кровообращения, на основе постоянного мониторинга параметров центральной гемодинамики, показателей метаболизма, газообменной и кислородтранспортной функции крови, тщательного контроля за состоянием других жизненно важных органов (центральной нервной системы, почек, печени, легких и др.). Резко выраженная степень нарушения насосной функции трансплантата отмечается у 10% реципиентов, в этом случае поддержание системной гемодинамики обеспечивается интенсивной медикаментозной терапией и применением различных методов вспомогательного кровообращения. При отсутствии восстановления функции пересаженного сердца требуется повторная трансплантация.

Основными направлениями медикаментозного лечения миокардиальной недостаточности сердечного трансплантата являются: инотропная терапия; легочная и/или систем-

ная вазодилатирующая терапия, направленная на снижение повышенного тонуса сосудов малого и/или большого круга кровообращения; метаболическая терапия; коррекция сосудистой недостаточности с целью повышения коронарного перфузионного давления и улучшения коронарного кровотока.

Выбор схемы кардиотонической терапии определяется тяжестью нарушения насосной функции сердца, состоянием легочной и системной гемодинамики, частотой сердечных сокращений, характером сердечного ритма, наличием сопутствующей сосудистой недостаточности и другими факторами. Препаратами выбора для коррекции нарушений насосной функции трансплантата являются симпатомиметические кардиотоники. Агонисты бета-адренорецепторов приводят к увеличению содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и кальция внутри клетки за счет стимуляции этих рецепторных структур. Кроме бета-адренорецепторов сердца, симпатомиметические кардиотоники стимулируют и другие адренорецепторы симпатической нервной системы. При назначении симпатомиметических препаратов необходимо учитывать их влияние на ЧСС (положительное хронотропное действие), также необходимо принимать в расчет гемодинамические эффекты, связанные с их вазоконстрикторным или вазодилатирующим действием, и проаритмогенное влияние.

Меры профилактики риска отторжения и других осложнений:

- Диагностика типовых симптомов на ранних стадиях осложнений.
- Прием препаратов в соответствии с указаниями врача.
- Проверка антропометрических и функциональных показателей, таких как масса тела, температура и артериальное давление в соответствии с указаниями специалиста.
- Мониторинг состояния здоровья в центрах трансплантации в соответствии с рекомендациями лечащего врача.
- Соблюдение графика проведения биопсии сердца.
- Динамическое наблюдение показателей крови.
- Своевременное обращение при первых симптомах отторжения или других осложнениях.
- Соблюдение элементов здорового образа жизни, оказывающих влияние на риск осложнений: снятие стресса, употребление блюд с высокой пищевой и биологической

ценностью, физические нагрузки, адекватные состоянию здоровья больного.

- Абсолютный отказ от табачных изделий, наркотиков, лекарственных препаратов или добавок (без консультации) и чрезмерного потребления спиртного.

Кардиореабилитация оказывается весьма полезной после трансплантации сердца. Разработанные упражнения помогают пациентам постепенно повысить уровень активности. Программы реабилитации учат пациентов, как безопасно выполнять физические упражнения и помогают повысить уверенность пациентов в их способностях к физическим упражнениям.

Донорское сердце может реагировать на нагрузку различно. Пульс не будет расти так, как раньше. Сердцебиение будет приходить в норму также по-другому. Причина этого — денервированное донорское сердце, так как во время трансплантации невозможно интегрировать иннервационную систему трансплантируемого органа донора в нервную систему реципиента.

Всем больным после трансплантации сердца показана лечебная физкультура (ЛФК) с аэробной нагрузкой. Физические тренировки улучшают адаптацию к нагрузкам и способствуют модификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и артериальная гипертензия.

Влияние физических тренировок на отдаленный прогноз и смертность у пациентов после трансплантации сердца не изучено.

После трансплантации сердца физическую активность пациента начинают восстанавливать уже во время пребывания в отделении реанимации.

Поскольку пациент длительное время находился на искусственной вентиляции легких, то первый этап восстановления — это дыхательная гимнастика.

Второй этап восстановления — это ЛФК в постельном режиме. Возобновлять физическую активность необходимо через неделю после операции при отсутствии противопоказаний.

Третий этап восстановления — это постановка на ноги. Попытаться поставить пациента на ноги можно еще на втором этапе, но при этом рекомендуется выполнять некоторые упражнения, когда пациент будет уверенно принимать сидячее положение и выполнять ЛФК.

Четвертый этап — восстановление. После выписки необходимо увеличивать физическую активность пациента. Необходимо продолжать выполнять упражнения, которые были в стационаре в системе ЛФК.

В течение первых 6 месяцев после трансплантации обычно рекомендуют избегать больших физических нагрузок, поднятия тяжестей и интенсивных тренировок. Первые несколько недель после трансплантации наиболее благоприятным видом физической активности является ходьба.

Возобновление социальной активности и трудовой деятельности после трансплантации сердца является основной задачей программ реабилитации.

Выводы

1. Тяжесть состояния больного объясняется различными факторами или их сочетанием: кардио-, васкулопатии различного генеза, эндокринные заболевания, инфекции, недостаточность различных систем организма и проблемы, связанные с образом жизни пациента, увеличивающие риски осложнений в пери- и постоперационный период.

2. Критерием успешного проведения операции и состояния пациента после нее является выбор оптимальной схемы интенсивной терапии, подбирающейся индивидуально для каждого пациента в зависимости от различных вариантов дисфункции сердечного трансплантата, а также функционального состояния других систем с применением различных методов вспомогательного кровообращения.

3. Меры вторичной профилактики являются ключевыми моментами в восстановлении пациента, так как повышают адаптацию к физическим нагрузкам и возвращают его социальную роль в обществе.

Дополнительная информация

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Готье С.В., Захаревич В.М., Халилулин Т.А. и др. Трансплантация сердца как радикальный метод восстановления качества жизни у реципиентов с терминальной стадии сердечной недостаточности. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019; 21(2): 70–3.
2. Готье С.В., Шевченко А.О., Кормер А.Я. и др. Перспективы улучшения отдаленных результатов трансплантации сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014; 16(3): 23–30.
3. Готье С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н. и др. Опыт 800 трансплантаций сердца в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017; 19: 52–3.
4. Захаревич В.М. Причины, лимитирующие длительность выживания после трансплантации сердца. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008.
5. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2010; 11(1).
6. Иванюшкин А.Я., Юдин Б.Г., Попова О.В., Резник О.Н. Первая клиническая пересадка сердца в истории отечественной и зарубежной медицины. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017; 19(3).
7. Gardner R.S., McDanagh T.A., MacDonald M. et al. Who needs a heart transplant? Eur Heart J. 2006; 27: 770–2.
8. Hunt S.A., Kouretas P.C., Balsam L.B., Robbins R.C. Heart transplantation. In Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. 7th edition. Elsevier Saunders. 2005.
9. Kirklin J.K., Pambukian S.V., McGiffi n D.C., Benza R.L. Current outcomes following heart transplantation. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 16(4): 395–403.
10. Leprince P., Aubert S., Bonnet N. et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in pa-

tients with posttransplant cardiac graft failure. Transplant Proc. 2005; 37: 2879.

11. Lewis E.F., Tsang S.W., Fang J.C. et al. Frequency and impact of delayed decisions regarding heart transplantation on long-term outcomes in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 794–802.
12. Lund et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report — 2015. J Heart Lung Transplant. 2015; 34: 1244–54.
13. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001; 344: 1651–8.
14. Taylor D.O., Edwards L.B., Boucek M.M. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report — 2007. J Heart Lung Transplant. 2007; 26: 769.
15. Taylor D.O., Edwards L.B., Boucek M.M. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-third official adult heart transplantation report-2006. JHLT. 2006; 25: 869–79.
16. Taylor D.O., Stehlik J., Edwards L.B. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report — 2009. J Heart Lung Transplant. 2009; 28: 1007.
17. Young J.B., Hauptman P.J., Naftel D.C. Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10-year, multi-institutional, multivariable analysis. J Heart Lung Transplant. 2001; 20(2): 212–6.

REFERENCES

1. Got'e C.V., Zakharevich V.M., Khalilulin T.A. i dr. Transplantatsiya serdtsa kak radikal'nyy metod vosstanovleniye kachestva zhizni u retsipientov s terminal'noj stadii serdechnoy nedostatochnosti. [Heart transplantation as a radical method of restoring the quality of life in recipients with end-stage heart failure]. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2019; 21(2): 70–3. (in Russian).
2. Got'e S.V., Shevchenko A.O., Kormer A.Ya. i dr. Perspektivy uluchsheniya otdalennykh rezul'tatov transplantatsii serdtsa. [Prospects for improving long-term results of heart transplantation]. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2014; 16(3): 23–30. (in Russian).
3. Got'e S.V., Shevchenko A.O., Poptsov V.N. i dr. Opyt 800 transplantatsij serdtsa v NMITS transplantologii i iskusstvennykh organov im. akad. V.I. Shumakova. [Experience of 800 heart transplants at the National Medical Research Center for Transplantation and Artificial Organs named after. acad. IN AND. Shumakova]. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2017; 19: 52–3. (in Russian).

4. Zakharevich V.M. Prichiny, limitiruyushhie dlitel'nost' vyzhvaniya posle transplantatsii serdtsa. [Reasons limiting the duration of survival after heart transplantation]. Dis. ... d-ra med. nauk. Moskva; 2008. (in Russian).
5. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. i dr. Natsional'nye rekomendatsii VNOK I OSSN po diagnostike i lecheniyu KHSN (tretij peresmotr). [National recommendations of VNOK and OSSN for the diagnosis and treatment of CHF (third revision)]. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2010; 11(1). (in Russian).
6. Ivanyushkin A.Ya., Yudin B.G., Popova O.V., Reznik O.N. Pervaya klinicheskaya peresadka serdtsa v istorii otechestvennoj i zarubezhnoj meditsiny. [The first clinical heart transplant in the history of domestic and foreign medicine]. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2017; 19(3). (in Russian).
7. Gardner R.S., McDanagh T.A., MacDonald M. et al. Who needs a heart transplant? Eur Heart J. 2006; 27: 770–2.
8. Hunt S.A., Kouretas P.C., Balsam L.B., Robbins R.C. Heart transplantation. In Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. 7th edition. Elsevier Saunders. 2005.
9. Kirklin J.K., Pambukian S.V., McGiffin D.C., Benza R.L. Current outcomes following heart transplantation. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 16(4): 395–403.
10. Leprince P., Aubert S., Bonnet N. et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with posttransplant cardiac graft failure. Transplant Proc. 2005; 37: 2879.
11. Lewis E.F., Tsang S.W., Fang J.C. et al. Frequency and impact of delayed decisions regarding heart transplantation on long-term outcomes in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 794–802.
12. Lund et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report — 2015. J Heart Lung Transplant. 2015; 34: 1244–54.
13. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001; 344: 1651–8.
14. Taylor D.O., Edwards L.B., Boucek M.M. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report — 2007. J Heart Lung Transplant. 2007; 26: 769.
15. Taylor D.O., Edwards L.B., Boucek M.M. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-third official adult heart transplantation report-2006. JHLT. 2006; 25: 869–79.
16. Taylor D.O., Stehlik J., Edwards L.B. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report — 2009. J Heart Lung Transplant. 2009; 28: 1007.
17. Young J.B., Hauptman P.J., Naftel D.C. Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10-year, multi-institutional, multivariable analysis. J Heart Lung Transplant. 2001; 20(2): 212–6.

DOI: 10.56871/UTJ.2023.91.33.016

УДК [616.33-002.2-008.1]-092-08-006-091+612.325+612.067+579.841.51

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

© Ольга Александровна Кизимова¹, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2},
Руслан Абдуллаевич Насыров¹, Юрий Павлович Успенский¹,
Анастасия Михайловна Косарева¹, Дарья Евгеньевна Никитина¹

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

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактная информация: Ольга Александровна Кизимова — ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2085-6194 SPIN: 2637-9575 Author ID: 1121515

Для цитирования: Кизимова О.А., Фоминых Ю.А., Насыров Р.А., Успенский Ю.П., Косарева А.М., Никитина Д.Е. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у пациентов после холецистэктомии: результаты оригинального исследования // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 177–187. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.91.33.016>

Поступила: 05.07.2023

Одобрена: 28.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Широкое распространение в клинической практике приобретает билиарный гастрит. Этиопатогенетические звенья, влияние *H. pylori* на течение заболевания не до конца изучены. **Цель исследования:** проанализировать экспрессию иммуногистохимических маркеров в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке в зависимости от наличия билиарного гастрита и/или *H. pylori*-ассоциированного гастрита до и через 6 месяцев после холецистэктомии (ХЭ) по поводу желчнокаменной болезни (ЖКБ). **Материалы и методы.** Полученный биопсийный материал слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки был изучен у 64 пациентов, которые обратились в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» с показаниями для проведения ХЭ по поводу ЖКБ. Средний возраст пациентов составил $46,3 \pm 9,7$ года. Иммуногистохимическим методом в биоптатах определена экспрессия маркеров CD-95, Ki-67, CDX2, CD-34, VEGF. **Результаты.** Пациенты были распределены на 3 группы. В I группе (небилиарный и НР-неассоциированный гастрит) выраженных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружено не было. Во II группе (билиарный и НР-ассоциированный гастрит) обнаружено усиление через 6 месяцев маркеров пролиферации (Ki-67, CDX2), маркера апоптоза (CD-95) преимущественно в теле и антральном отделе желудка. Было также отмечено наибольшее накопление маркеров CD-34 и VEGF в желудке преимущественно в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. В III группе (билиарный и НР-неассоциированный гастрит) содержание маркеров Ki-67, CDX2 было более высоким по сравнению с биоптатами до ХЭ. Иммуногистохимическое исследование эндотелиальных факторов (CD-34 и VEGF) продемонстрировало повышение их экспрессии преимущественно в кардиальном и антральном отделе желудка. **Заключение.** Группы II и III имели более высокую оценку маркеров пролиферативной активности и сосудистых маркеров через 6 месяцев после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни, что, вероятно, способствует канцерогенезу желудка, ассоциированному с влиянием патологического дуоденогастрального рефлюкса и *H. pylori*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: билиарный гастрит; кишечная метаплазия; иммуногистохимия; экспрессия эндотелиальных маркеров (CD34, VEGF), маркера апоптоза (CD-95), маркеров пролиферации (Ki-67, CDX2).

MORPHOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN PATIENTS AFTER CHOLECYSTECTOMY: RESULTS OF THE ORIGINAL STUDY

© Olga A. Kizimova¹, Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Ruslan A. Nasyrov¹, Yury P. Uspenskiy¹, Anastasia M. Kosareva¹, Daria E. Nikitina¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Almazov National Medical Research Centre. Akkuratova street, 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

Contact information: Olga A. Kizimova — Assistant of Department of faculty therapy named after prof. V.A. Valdman. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2085-6194 SPIN: 2637-9575, Author ID: 1121515

For citation: Kizimova OA, Fominykh YuA, Nasyrov RA, Uspenskiy YuP, Kosareva AM, Nikitina DE. Morphological features of chronic gastroduodenitis in patients after cholecystectomy: results of the original study. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):177-187. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.91.33.016>

Received: 05.07.2023

Revised: 28.08.2023

Accepted: 01.09.2023

SUMMARY. Introduction. Biliary gastritis is becoming widespread in clinical practice. Etiopathogenetic links, the effect of *H. pylori* on the course of the disease has not been fully studied. **Objective:** to analyze the expression of immunohistochemical markers in the gastric mucosa and duodenum depending on the presence of biliary gastritis and/or *H. pylori*-associated gastritis before and 6 months after cholecystectomy for gallstone disease. **Materials and methods.** The obtained biopsy material of the gastric mucosa and duodenum was studied in 64 patients who applied to St. Petersburg State Medical Institution “Elizabethan Hospital” with indications for HE for GI. The average age was 46.3 ± 9.7 years. Immunohistochemical method reveals expression of CD95, Ki-67, CDX2, CD34, VEGF markers in biopsies. **Results.** Patients were divided into 3 groups. In group I (non-biliary and HP non-associated gastritis) there were no pronounced changes in the mucous membrane of the stomach and duodenum. In group II (biliary and HP-associated gastritis), an increase in proliferation markers (Ki-67, CDX2), apoptosis marker (CD95) was found after 6 months, mainly in the body and antrum of the stomach. The greatest accumulation of CD34 and VEGF markers in the stomach was also noted, mainly in the own plate of the gastric mucosa. In group III (biliary and HP non-associated gastritis) the content of markers Ki-67, CDX2 was higher compared to biopsies before HE. Immunohistochemical study of endothelial factors (CD34 and VEGF) demonstrated an increase in their expression mainly in the cardiac and antrum of the stomach. **Conclusion.** Groups II and III had a higher assessment of markers of proliferative activity and vascular markers 6 months after cholecystectomy for gallstone disease, which probably contributes to gastric carcinogenesis associated with the influence of pathological duodenogastric reflux and *H. pylori*.

KEY WORDS: biliary gastritis; intestinal metaplasia; immunohistochemistry; expression of endothelial markers (CD34, VEGF), apoptosis marker (CD95), proliferation markers (Ki-67, CDX2).

ВВЕДЕНИЕ

Билиарный гастрит — это гастрит, возникающий в результате ретроградного заброса дуоденального содержимого в желудок, характеризующийся наличием клинических проявлений, эндоскопическими изменениями и гистологическими признаками.

Хирургические вмешательства гастродуоденальной зоны, в первую очередь холецистэктомия (ХЭ), занимают важнейшее место среди причин развития билиарного гастрита [2]. По данным зарубежной литературы, распространенность гастрита вследствие дуоденога-

стрального рефлюкса (ДГР) занимает 61,8% [3, 8, 9]. В то же время сахарный диабет, ожирение, курение, алкоголь, продукты, богатые углеводами, а также повышенная концентрация билирубина и pH желудка являются основными факторами развития билиарного гастрита [9, 10].

Доказано, что основная роль в патогенезе билиарного гастрита связана с нарушением моторики двенадцатиперстной кишки и пилорического отдела желудка. В свою очередь, дуоденальное содержимое, попадая в просвет желудка, разрушает слизистый барьер, повышает эпителиальную проницаемость и создает

условия для развития воспаления слизистой оболочки желудка [1, 10].

Основным компонентом ДГР являются конъюгированные желчные кислоты, которые были обнаружены в просвете желудка у пациентов с билиарным гастритом [4, 13]. Установлено, что именно желчные кислоты приводят к дополнительному повреждению слизистой оболочки и запускают механизмы, ведущие к развитию неоплазии желудка [11, 13]. Это было подчеркнуто в различных зарубежных исследованиях, в которых длительное воздействие желчных кислот инициирует воспаление в виде атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии [7]. Y. Takahashi и соавт. (2018) в своем исследовании показали, что наличие желчных кислот вызывает дисфункцию слизистой оболочки за счет изменения профиля микроРНК, способствующего развитию неопластических процессов [11]. Эти данные подтверждаются в исследовании Q. He и соавт. (2022), в котором высокая концентрация желчных кислот ассоциирована с раком желудка за счет повышения развития кишечной метаплазии в результате активации рецепторов желчных кислот FXR и TGR5, секреции экзосом макрофагами, действующими на эпителиальные клетки желудка, эпигенетику и участие микроРНК [6].

Роль *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) на течение билиарного гастрита неоднозначна. Высказано предположение о прогрессировании атрофии и кишечной метаплазии с последующим канцерогенезом у пациентов с билиарным гастритом и *H. pylori*-положительным статусом [7, 12]. В то же время существует мнение о снижении колонизации *H. pylori* в результате влияния патологического ДГР [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить экспрессию иммуногистохимических маркеров в желудке и двенадцатиперстной кишке в зависимости от *H. pylori* и патологического ДГР у пациентов через 6 месяцев после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни (ЖКБ).

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 64 пациента, обратившихся в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» в период с февраля по июнь 2023 года с показаниями для проведения ХЭ по поводу ЖКБ. Средний возраст пациентов составил $46,3 \pm 9,7$ года. Всем пациентам проводи-

лось клиническое обследование, физикальное исследование, анкетирование по авторскому опроснику, лабораторное исследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рН-импедансометрия желудка, первичная диагностика *H. pylori* (быстрый уреазный тест+морфологическое исследование), фиброгастродуоденоскопия с забором биоптатов и последующим выполнением иммуногистохимического и морфологического исследований.

Первоначально пациенты делились на 2 группы в зависимости от статуса *H. pylori*. Пациентам с отрицательным статусом *H. pylori* была рекомендована ХЭ. Пациентам с положительным статусом *H. pylori* проводилась эрадикационная терапия при наличии абсолютных показаний с последующим выполнением ХЭ при получении отрицательного результата. Пациенты без наличия абсолютных показаний также были направлены на проведение ХЭ.

Через 6 месяцев после удаления желчного пузыря проводился повторный визит, на котором были сформированы 3 группы:

- группа I — 22 пациента с небилиарным и НР-неассоциированным гастритом;
- группа II — 23 пациента с билиарным и НР-ассоциированным гастритом;
- группа III — 19 пациентов с билиарным и НР-неассоциированным гастритом.

Те пациенты, которые имели в анамнезе злокачественные новообразования любой этиологии, заболевания поджелудочной железы, наличие в анамнезе хирургического вмешательства, включая гастрэктомию, резекцию желудка, проксимального отдела тонкой кишки, ваготомию, пилоропластику, выполнение оперативного вмешательства на поджелудочной железе, наличие аутоиммунных заболеваний с поражением желудочно-кишечного тракта, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы, гастропротекторов, были исключены из исследования.

Нашим коллективом были получены образцы биопсийного материала, в котором мы оценивали экспрессию эндотелиальных маркеров (CD34, эндотелиальный сосудистый фактор роста — VEGF), маркера апоптоза (CD95), маркеров пролиферации (ki-67, CDX2) и антигена *Helicobacter pylori* с помощью иммуногистохимического окрашивания.

Результаты исследования были проанализированы с помощью программы SPSS Statistics 23. Анализ качественных и количе-

ственных данных, изменяющихся в динамике, осуществлялся с помощью критерия Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

У 22 пациентов в I группе (небилиарный и НР-неассоциированный гастрит) не было выявлено статистически значимой корреляции между экспрессиями:

- CD-95, полученный с биоптатом из кардиального отдела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,294$)); из тела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,893$)); из антрального отдела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,394$)); из двенадцатиперстной кишки ($p > 0,05$ ($p = 0,330$));
- Ki-67, полученный с биоптатом из кардиального отдела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,317$)); из тела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,417$)); из антрального отдела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,763$)); из двенадцатиперстной кишки ($p > 0,05$ ($p = 0,435$));
- CDX2, полученный с биоптатом из кардиального отдела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,317$)); из тела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,317$)); из антрального отдела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,891$));
- CD-34, полученный с биоптатом из кардиального отдела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,102$)); из тела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,564$)); из антрального отдела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,414$)); из двенадцатиперстной кишки ($p > 0,05$ ($p = 0,180$));
- VEGF, полученный с биоптатом из кардиального отдела желудка ($p > 0,05$

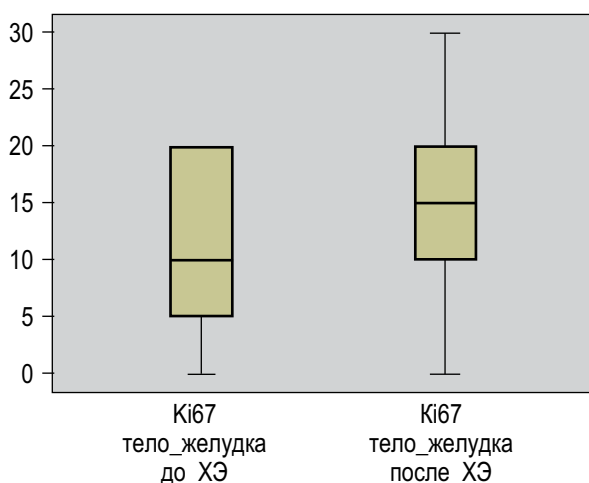


Рис. 1. Положительная экспрессия Ki-67 в теле желудка до и после холецистэктомии

Fig. 1. Positive expression of Ki-67 in the body of the stomach before and after cholecystectomy

($p = 0,480$)); из тела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,564$)); из антрального отдела желудка ($p > 0,05$ ($p = 0,655$)); из двенадцатиперстной кишки ($p > 0,05$ ($p = 0,317$)).

Таким образом, по результатам непараметрического критерия мы можем сделать вывод о том, что уровень маркеров у пациентов до и после ХЭ не отличался.

У 23 пациентов во II группе (билиарный и НР-ассоциированный гастрит) были выявлены повышенные уровни экспрессии Ki-67 в биоптате тела (рис. 1) желудка и CDX2 в биоптатах тела (рис. 2) и антрального отдела желудка (рис. 3, 4). Уровень статистической значимости для пациентов до и после ХЭ в первом случае имеет значение $p < 0,05$ ($p = 0,03$), во втором случае $p < 0,05$ ($p = 0,030$) и $p < 0,05$ ($p = 0,001$).

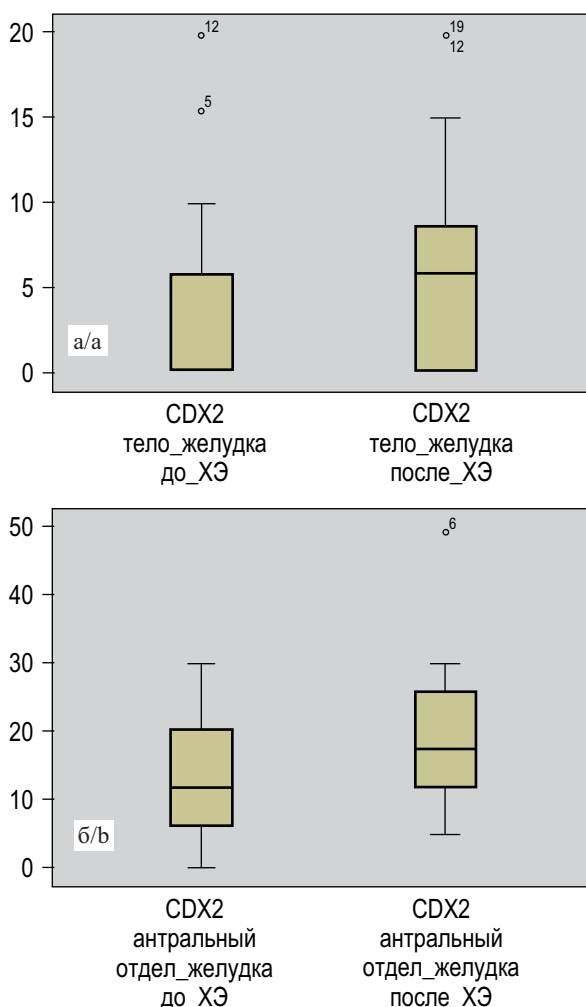


Рис. 2. Положительная экспрессия CDX2 в теле (а) и антральном отделе (б) желудка до и после холецистэктомии

Fig. 2. Positive expression of CDX2 in the body (a) and antrum (b) of the stomach before and after cholecystectomy

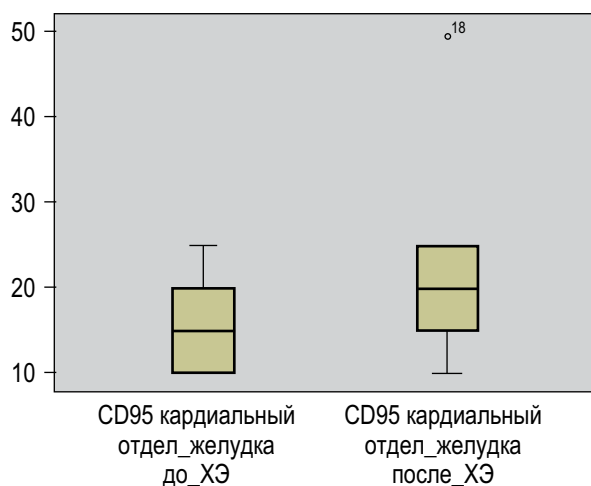


Рис. 3. Положительная экспрессия CD95 в кардиальном отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 3. Positive expression of CD95 in the gastric cardia before and after cholecystectomy

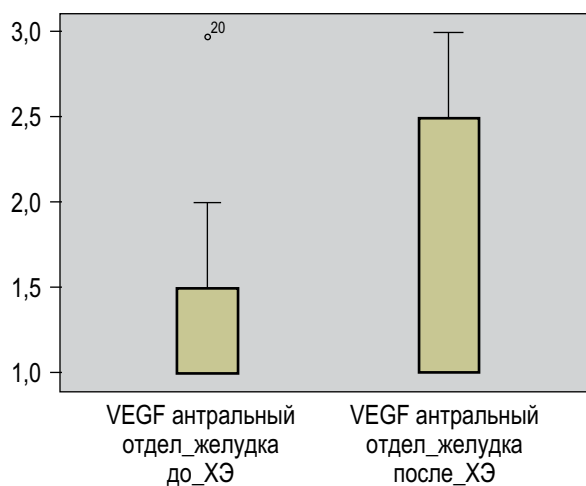


Рис. 5. Положительная экспрессия VEGF в антральном отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 5. Positive expression of VEGF in the gastric antrum before and after cholecystectomy

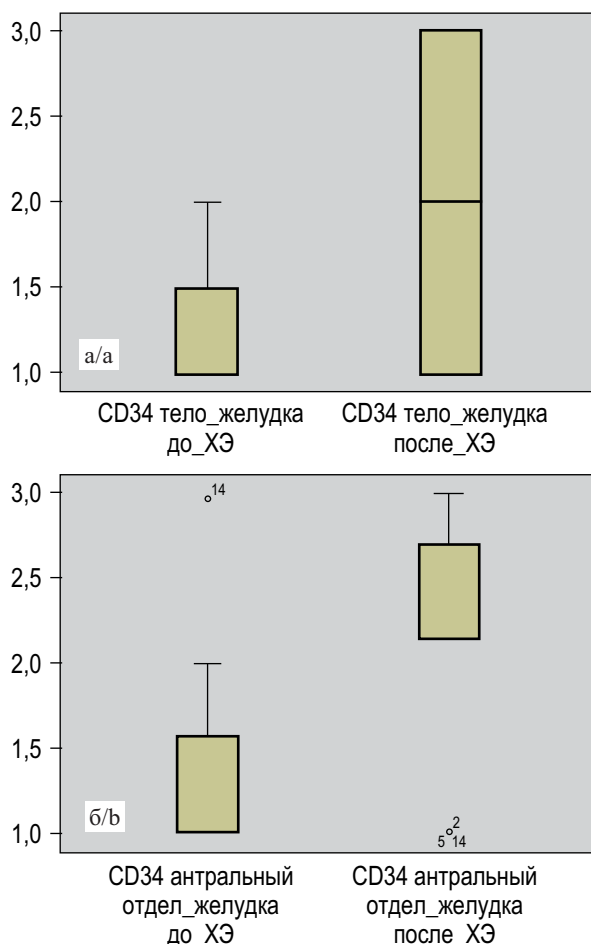


Рис. 4. Положительная экспрессия CD34 в теле (а) и антральном отделе (б) желудка до и после холецистэктомии

Fig. 4. Positive expression of CD34 in the body (a) and antrum (b) of the stomach before and after cholecystectomy

Выявлена также повышенная экспрессия CD95 (маркер апоптоза), полученного с биоптатом из тела желудка ($p < 0,05$ ($p = 0,013$)), из кардиального отдела желудка $p < 0,05$ ($p = 0,049$) (рис. 5) и маркера Ki-67, полученного с биоптатом из двенадцатиперстной кишки $p < 0,05$ ($p = 0,023$). Результаты уровней статистической значимости маркера CD95, полученного с биоптатом из двенадцатиперстной кишки $p > 0,05$ ($p = 0,521$), из антрального отдела желудка $p > 0,05$ ($p = 0,88$); маркера Ki-67, полученного с биоптатом из кардиального отдела желудка $p > 0,05$ ($p = 0,102$); маркера CDX2, полученного с биоптатом из кардиального отдела $p > 0,05$ ($p = 0,317$) свидетельствовали об отсутствии существенной разницы значений у пациентов до и через 6 месяцев после ХЭ.

Мы произвели также анализ маркеров CD34 и VEGF. Во II группе мы наблюдали положительную экспрессию CD34 и VEGF, полученных из биоптатов желудка и двенадцатиперстной кишки, до и после ХЭ. Основная локализация изменений сосудистых факторов была представлена в теле (CD34 $p < 0,05$ ($p = 0,001$)) (рис. 6, 7), VEGF $p < 0,05$ ($p = 0,035$) (рис. 8)) и антральном отделе желудка (CD34 $p < 0,05$ ($p = 0,000$)) (рис. 6), VEGF $p < 0,05$ ($p = 0,02$) (рис. 8)) с более выраженной интенсивностью в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. Положительная экспрессия маркера VEGF, полученного из биоптата двенадцатиперстной кишки, которая составила $p < 0,05$ ($p = 0,035$). Уровень маркеров CD34, полученных из кардиального отдела желудка, составил $p > 0,05$ ($p = 0,102$), двенадцатиперстной киш-

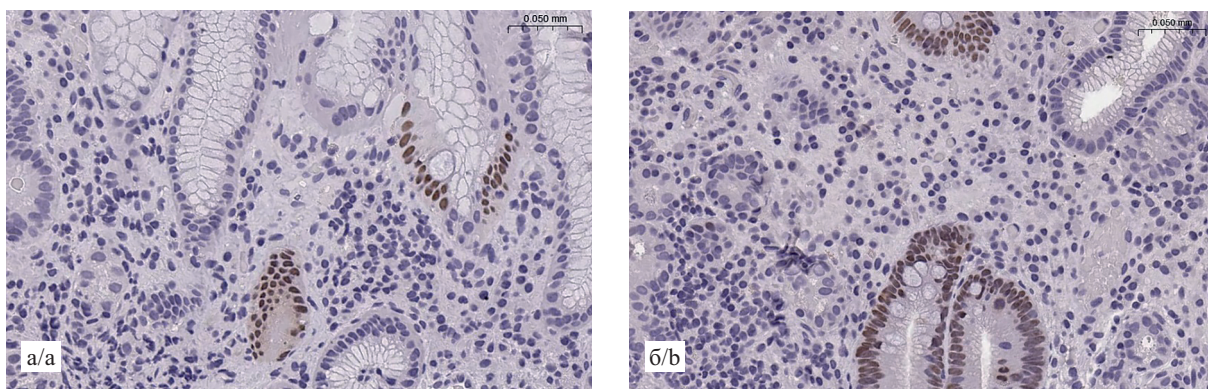


Рис. 6. Иммуногистохимическая экспрессия CDX2 в теле желудка у пациента с билиарным и HP-ассоциированным гастритом ($\times 33,9$): *a* — до холецистэктомии; *б* — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 6. Immunohistochemical expression of CDX2 in the body of the stomach in a patient with biliary and HP-associated gastritis ($\times 33,9$): *a* — before cholecystectomy; *b* — 6 months after cholecystectomy

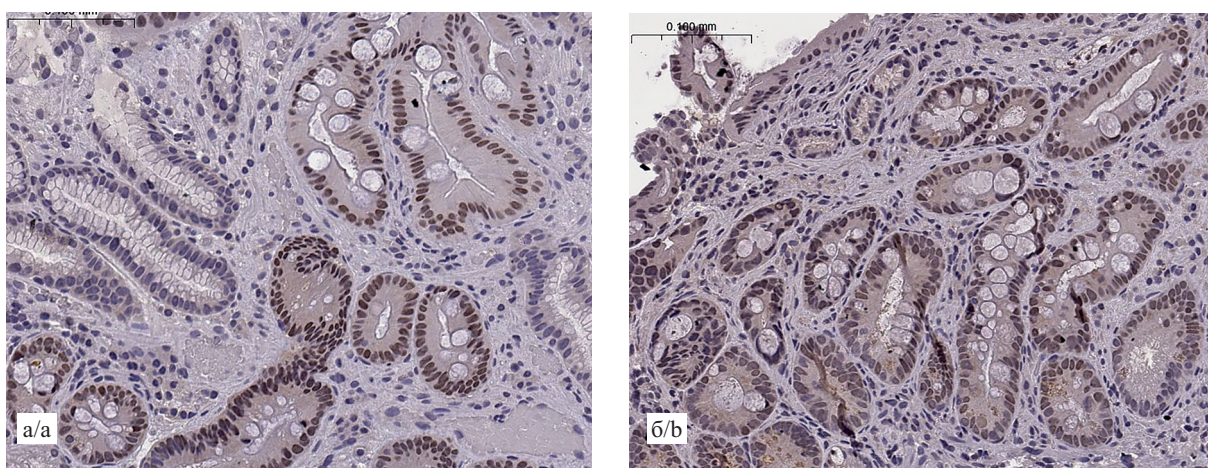


Рис. 7. Иммуногистохимическая экспрессия CDX2 в антральном отделе желудка у пациента с билиарным и HP-ассоциированным гастритом ($\times 23,8$): *a* — до холецистэктомии; *б* — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 7. Immunohistochemical expression of CDX2 in the antrum of the stomach in a patient with biliary and HP-associated gastritis ($\times 23,8$): *a* — before cholecystectomy; *b* — 6 months after cholecystectomy

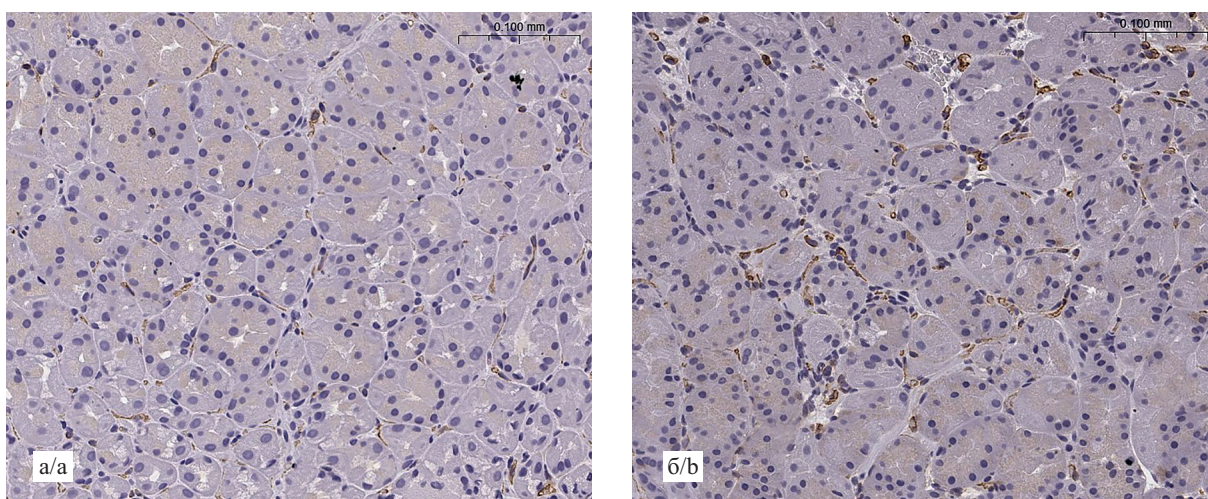


Рис. 8. Иммуногистохимическая экспрессия CD34 в теле желудка у пациента с билиарным и HP-ассоциированным гастритом ($\times 23,6$): *a* — до холецистэктомии; *б* — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 8. Immunohistochemical expression of CD34 in the body of the stomach in a patient with biliary and HP-associated gastritis ($\times 23,6$): *a* — before cholecystectomy; *b* — 6 months after cholecystectomy

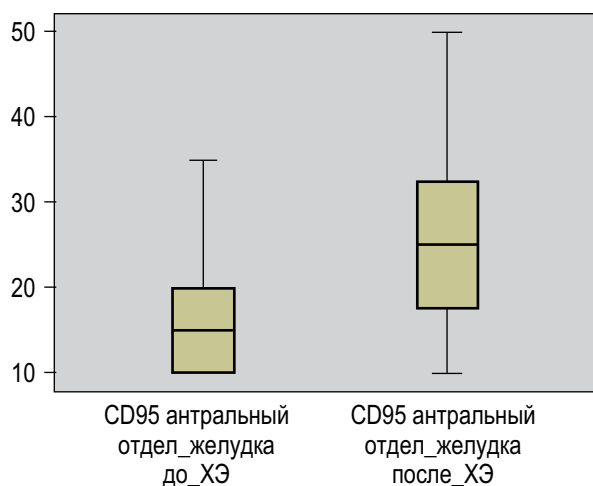


Рис. 9. Положительная экспрессия CD95 в антральном отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 9. Positive CD95 expression in the gastric antrum before and after cholecystectomy

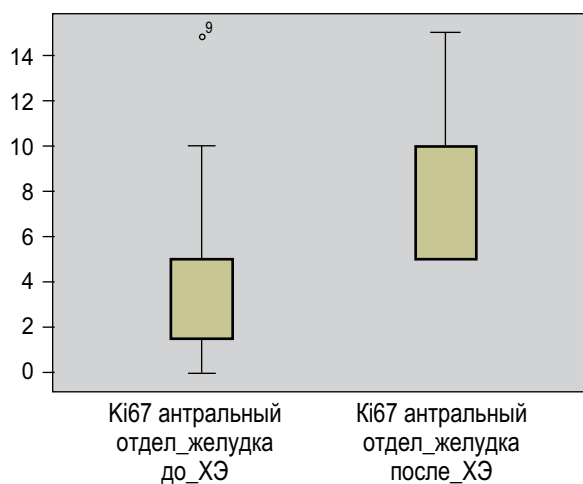


Рис. 10. Положительная экспрессия Ki-67 в антральном отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 10. Positive expression of Ki-67 in the gastric antrum before and after cholecystectomy

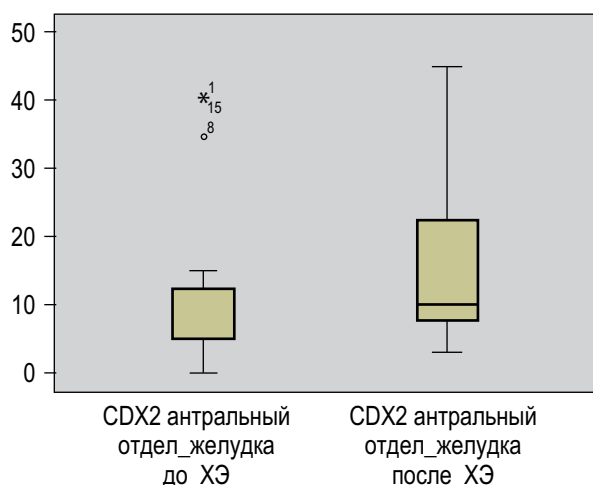


Рис. 11. Положительная экспрессия CDX2 в антральном отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 11. Positive CDX2 expression in the gastric antrum before and after cholecystectomy

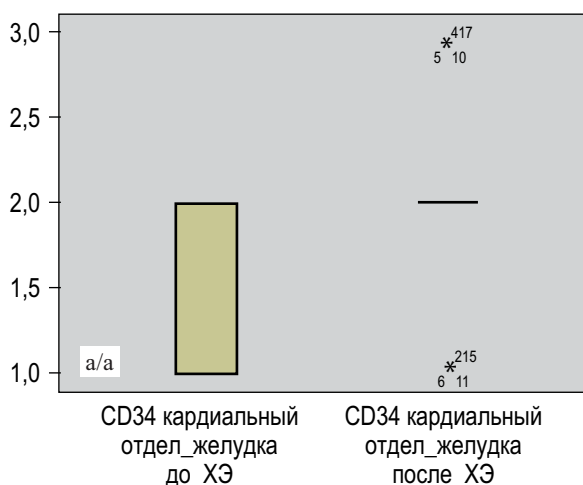


Рис. 12. Положительная экспрессия CD-34 в кардиальном (а) и антральном (б) отделе желудка до и после холецистэктомии

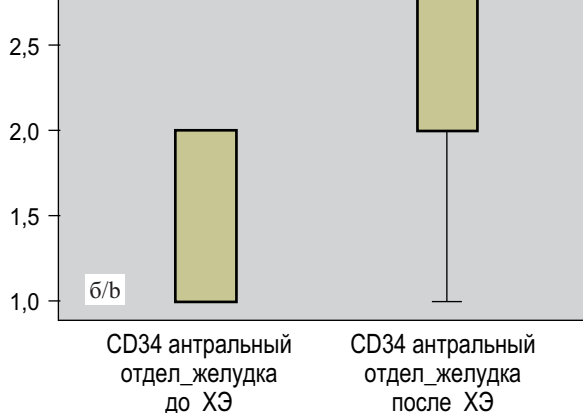


Рис. 12. Положительная экспрессия CD-34 в кардиальном (а) и антральном (б) отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 12. Positive expression of CD34 in the cardia (a) and antrum (b) of the stomach before and after cholecystectomy

ки — $p > 0,05$ ($p = 0,180$) и VEGF, полученного из кардиального отдела желудка, составил $p > 0,05$ ($p = 0,480$), что является статистически незначимым.

В группе III (билиарный и НР-неассоциированный гастрит) до и после ХЭ наблюдалось более выраженное увеличение маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и сосудистых факторов. Экспрессия маркеров CD95 ($p = 0,017$) (рис. 9), Ki-67 ($p = 0,002$) (рис. 10, 11), CDX2 ($p = 0,043$) (рис. 12, 13) была значительно выше в антральном отделе. Нашим коллективом была также обнаружена положительная экспрессия CD34 ($p = 0,012$) (рис. 14) и VEGF ($p = 0,003$) (рис. 15, 16) как в кардиальном отделе, так и в антральном отделе желудка —

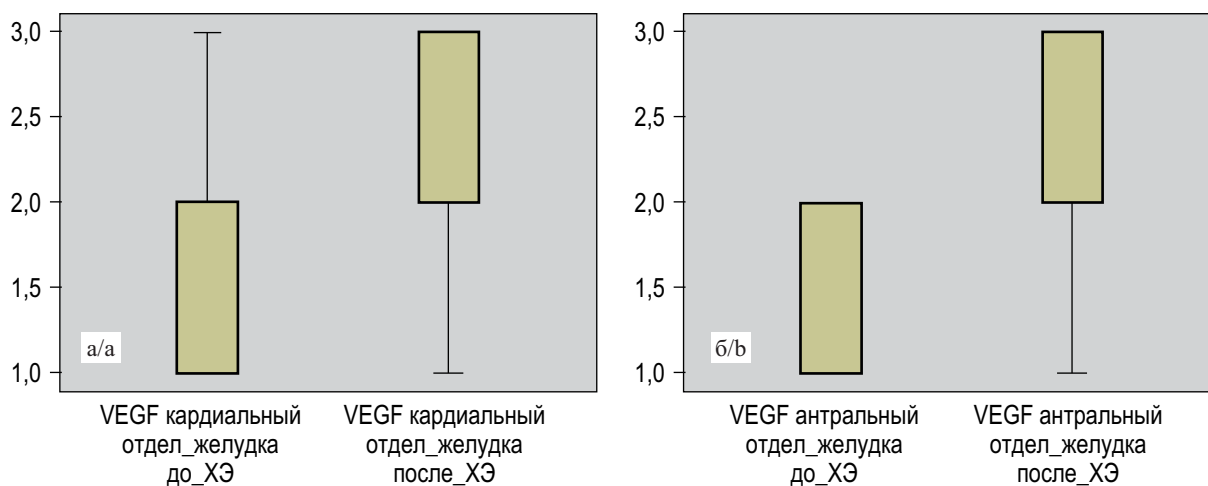


Рис. 13. Положительная экспрессия VEGF в кардиальном (а) и антральном (б) отделе желудка до и после холецистэктомии

Fig. 13. Positive expression of VEGF in the cardia (a) and antrum (b) of the stomach before and after cholecystectomy

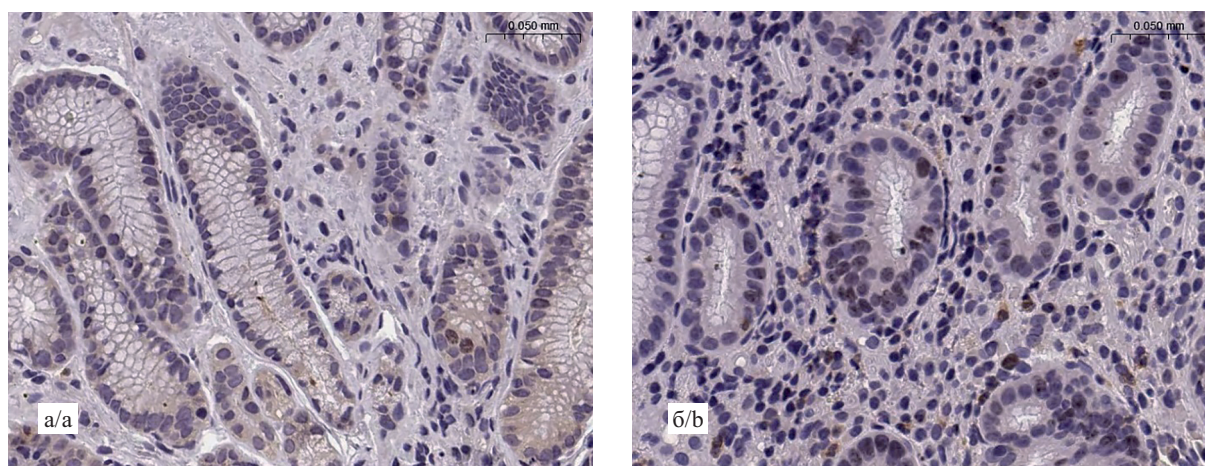


Рис. 14. Иммуногистохимическая экспрессия Ki-67 в кардиальном отделе желудка у пациента с билиарным и HP-неассоциированным гастритом ($\times 40,0$): а — до холецистэктомии; б — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 14. Immunohistochemical expression of Ki-67 in the cardia of the stomach in a patient with biliary and HP-non-associated gastritis ($\times 40,0$): a — before cholecystectomy; b — 6 months after cholecystectomy

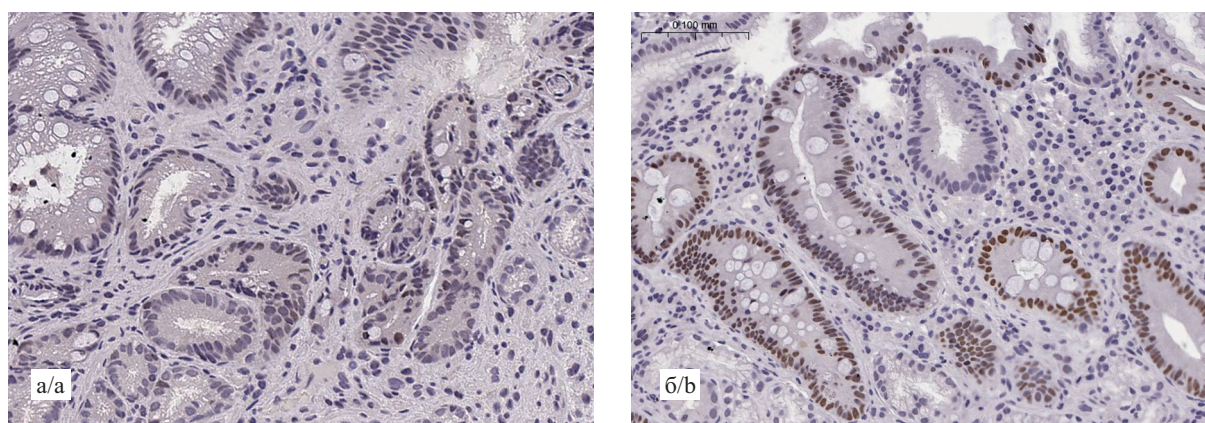


Рис. 15. Иммуногистохимическая экспрессия CDX2 в антральном отделе желудка у пациента с билиарным и HP-неассоциированным гастритом ($\times 23,8$): а — до холецистэктомии; б — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 15. Immunohistochemical expression of CDX2 in the antrum of the stomach in a patient with biliary and HP-non-associated gastritis ($\times 23,8$): a — before cholecystectomy; b — 6 months after cholecystectomy

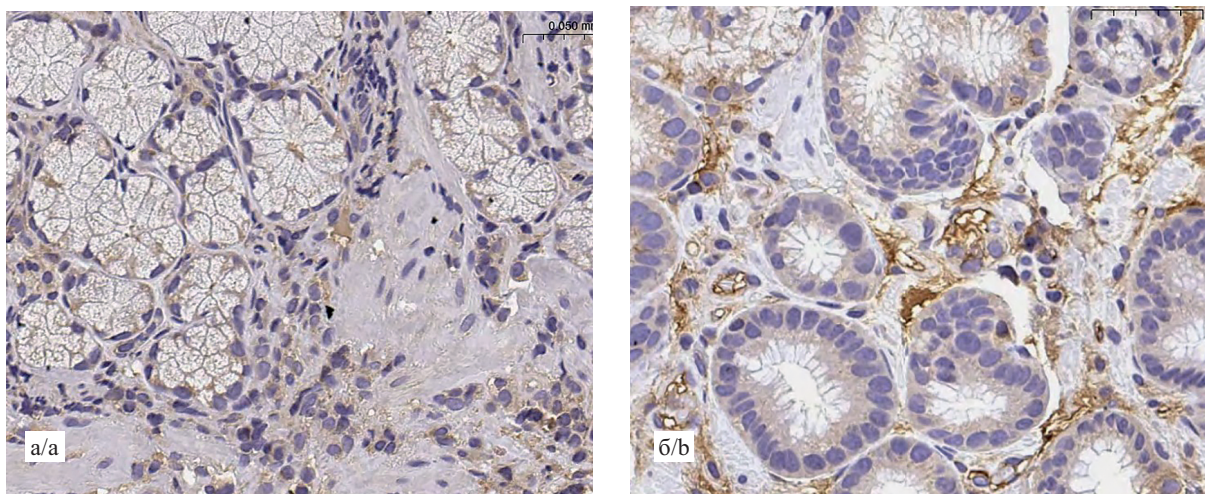


Рис. 16. Иммуногистохимическая экспрессия VEGF в кардиальном отделе желудка у пациента с билиарным и НР-неассоциированным гастритом ($\times 40,0$): *a* — до холецистэктомии; *б* — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 16. Immunohistochemical expression of VEGF in the cardia of the stomach in a patient with biliary and HP-non-associated gastritis ($\times 40,0$): *a* — before cholecystectomy; *b* — 6 months after cholecystectomy

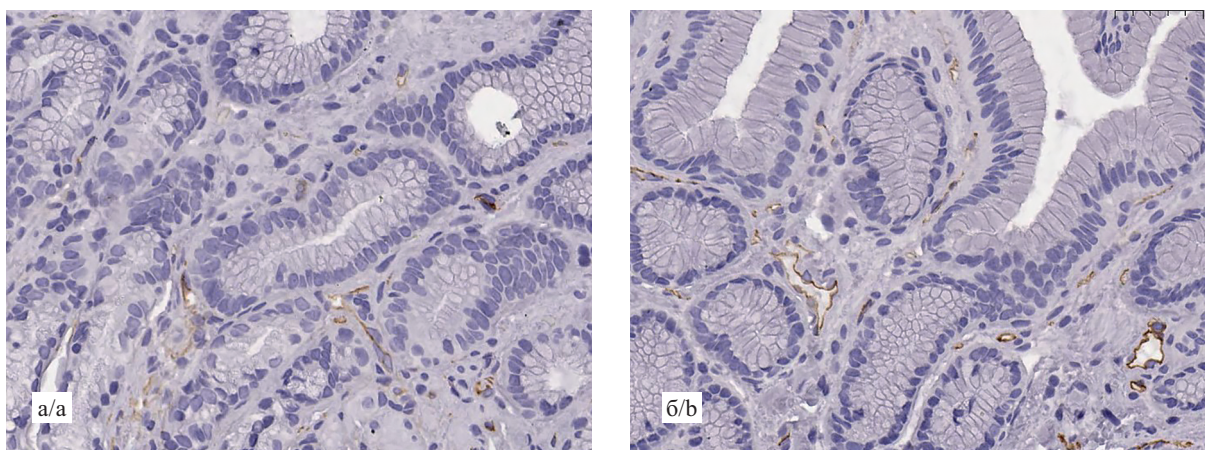


Рис. 17. Иммуногистохимическая экспрессия CD34 в антральном отделе желудка у пациента с билиарным и НР-неассоциированным гастритом ($\times 34,2$): *a* — до холецистэктомии; *б* — через 6 месяцев после холецистэктомии

Fig. 17. Immunohistochemical expression of CD34 in the antrum of the stomach in a patient with biliary and HP-non-associated gastritis ($\times 34,2$): *a* — before cholecystectomy; *b* — 6 months after cholecystectomy

CD34 ($p=0,020$) (рис. 14, 17), VEGF ($p=0,003$) (рис. 15).

Однако существенной разницы экспрессии маркеров апоптоза, пролиферации и изменения микроциркуляторного русла в теле, кардиальном отделе желудка и в двенадцатиперстной кишке через 6 месяцев после ХЭ получено не было. По результатам непараметрического критерия мы можем сделать вывод о том, что уровни маркеров CD95, полученного из кардиального отдела ($p=0,003$), тела желудка ($p=0,061$), двенадцатиперстной кишки ($p=0,063$); Ki-67, полученного из кардиального отдела ($p=0,084$), тела желудка ($p=0,375$), двенадцатиперстной кишки ($p=1,00$); CDX2, по-

лученного из кардиального отдела ($p=0,081$), тела желудка ($p=0,809$); CD34, полученного из тела желудка ($p=0,153$), двенадцатиперстной кишки ($p=0,564$); VEGF, полученного из тела желудка ($p=0,317$), двенадцатиперстной кишки ($p=0,180$), не отличались у пациентов до и после ХЭ по поводу ЖКБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании мы продемонстрировали промежуточные результаты, согласно которым можем предположить, что у пациентов с сочетанным повреждением слизистой оболочки желудка, патологическим ДГР и

H. pylori-инфекцией отмечается повышение маркеров клеточной пролиферации (Ki-67, CDX2), маркера апоптоза (CD95) преимущественно в антральном отделе и теле желудка после ХЭ. По нашему мнению, эти изменения указывают на прогрессирование тяжести гастрита и развитие метаплазии. В то же время повышение сосудистых факторов в теле и антральном отделе желудка в результате воспаления слизистой оболочки желудка способствует повышению ангиогенеза, который приводит к пролиферации и предрасполагает к развитию неопластических процессов.

В группе пациентов с билиарным и НР-ассоциированным гастритом обращает на себя внимание расстройство микроциркуляторного русла слизистой оболочки кардиального и антрального отдела желудка, что также может иметь важное значение в канцерогенезе. Положительная экспрессия CDX2 в антральном отделе желудка через 6 месяцев после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни ассоциирована с развитием и прогрессированием кишечной метаплазии.

Таким образом, группы II и III имеют более высокую оценку маркеров пролиферативной активности и сосудистых маркеров через 6 месяцев после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни. По этой причине необходимы дальнейшие исследования с целью разработки стратегии ведения и лечения пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception

of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурова М.М., Куприенко В.В. Особенности лабораторной и инструментальной оценки состояния верхних отделов пищеварительной системы у детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией. Медицина: теория и практика. 2019; 4(3): 183–9.
2. Насыров Р.А., Фоминых Ю.А., Кизимова О.А., Белевитин А.Б. Дуоденогастральный рефлюкс и желчнокаменная болезнь: патогенетические и клинико-морфологические взаимосвязи. University Therapeutic Journal. 2023; 5(1): 36–52. DOI: 10.56871/UTJ.2023.51.60.002.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
4. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е. и др. Влияние энтеросорбции на цитокиновый статус при гастродуодените и сопутствующих atopических заболеваниях у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 195–204.
5. Atak I., Ozdil K., Yücel M. et al. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia. Hepatogastroenterology. 2012; 59(113): 59–61. DOI: 10.5754/hge11244. PMID: 22260822.
6. He Q., Liu L., Wei J. et al. Roles and action mechanisms of bile acid-induced gastric intestinal metaplasia: a review. Cell Death Discov. 2022; 8(1): 158. DOI: 10.1038/s41420-022-00962-1. PMID: 35379788; PMCID: PMC8979943.
7. Li D., Zhang J., Yao W.Z. et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: A retrospective study. J Dig Dis. 2020; 21(4): 222–9. DOI: 10.1111/1751-2980.12858. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32187838; PMCID: PMC7317534.
8. Mercan E., Duman U., Tihan D. et al. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. Springerplus. 2016; 5(1): 1970.

- DOI: 10.1186/s40064-016-3641-z. PMID: 27917345; PMCID: PMC5108731.
9. Othman A.A., Dwedar A.A., ElSadek H.M. et al. Post-cholecystectomy bile reflux gastritis: Prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Chronic Illn.* 2022; 17423953221097440. DOI: 10.1177/17423953221097440. Epub ahead of print. PMID: 35469484.
 10. Shi X., Chen Z., Yang Y., Yan S. Bile Reflux Gastritis: Insights into Pathogenesis, Relevant Factors, Carcinomatous Risk, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol Res Pract.* 2022; 2022: 2642551. DOI: 10.1155/2022/2642551. PMID: 36134174; PMCID: PMC9484982.
 11. Takahashi Y., Uno K., Iijima K. et al. Acidic bile salts induces mucosal barrier dysfunction through let-7a reduction during gastric carcinogenesis after *Helicobacter pylori* eradication. *Oncotarget.* 2018; 9(26): 18069–83. DOI: 10.18632/oncotarget.24725. PMID: 29719591; PMCID: PMC5915058.
 12. Tatsugami M., Ito M., Tanaka S. et al. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21(11): 2101–7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23010643.
 13. Zhao A., Wang S., Chen W. et al. Increased levels of conjugated bile acids are associated with human bile reflux gastritis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 11601. DOI: 10.1038/s41598-020-68393-5. PMID: 32665615; PMCID: PMC7360626.
 - proktologii. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. (in Russian).
 4. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.E. i dr. Vliyanie enterosorbtsii na citokinovyy status pri gastroduodenite i soputstvuyushchih atopicheskikh zabolevaniyakh u detej. [The effect of enterosorption on cytokine status in gastroduodenitis and concomitant atopic diseases in children]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 195–204. (in Russian).
 5. Atak I., Ozdil K., Yücel M. et al. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59(113): 59–61. DOI: 10.5754/hge11244. PMID: 22260822.
 6. He Q., Liu L., Wei J. et al. Roles and action mechanisms of bile acid-induced gastric intestinal metaplasia: a review. *Cell Death Discov.* 2022; 8(1): 158. DOI: 10.1038/s41420-022-00962-1. PMID: 35379788; PMCID: PMC8979943.
 7. Li D., Zhang J., Yao W.Z. et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: A retrospective study. *J Dig Dis.* 2020; 21(4): 222–9. DOI: 10.1111/1751-2980.12858. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32187838; PMCID: PMC7317534.
 8. Mercan E., Duman U., Tihan D. et al. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. *Springerplus.* 2016; 5(1): 1970. DOI: 10.1186/s40064-016-3641-z. PMID: 27917345; PMCID: PMC5108731.
 9. Othman A.A., Dwedar A.A., ElSadek H.M. et al. Post-cholecystectomy bile reflux gastritis: Prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Chronic Illn.* 2022; 17423953221097440. DOI: 10.1177/17423953221097440. Epub ahead of print. PMID: 35469484.
 10. Shi X., Chen Z., Yang Y., Yan S. Bile Reflux Gastritis: Insights into Pathogenesis, Relevant Factors, Carcinomatous Risk, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol Res Pract.* 2022; 2022: 2642551. DOI: 10.1155/2022/2642551. PMID: 36134174; PMCID: PMC9484982.
 11. Takahashi Y., Uno K., Iijima K. et al. Acidic bile salts induces mucosal barrier dysfunction through let-7a reduction during gastric carcinogenesis after *Helicobacter pylori* eradication. *Oncotarget.* 2018; 9(26): 18069–83. DOI: 10.18632/oncotarget.24725. PMID: 29719591; PMCID: PMC5915058.
 12. Tatsugami M., Ito M., Tanaka S. et al. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21(11): 2101–7. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0730. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23010643.
 13. Zhao A., Wang S., Chen W. et al. Increased levels of conjugated bile acids are associated with human bile reflux gastritis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 11601. DOI: 10.1038/s41598-020-68393-5. PMID: 32665615; PMCID: PMC7360626.

REFERENCES

1. Gurova M.M., Kuprienko V.V. Osobennosti laboratornoj i instrumental'noj ocenki sostoyaniya verhnih otdelov pishchevaritel'noj sistemy u detej s hronicheskim gastroduodenitom, associirovannym s helicobakternoj infekciej. [Features of laboratory and instrumental assessment of the state of the upper digestive system in children with chronic gastroduodenitis associated with helicobacter infection]. *Medicina: teoriya i praktika.* 2019; 4(3): 183–9. (in Russian).
2. Nasyrov R.A., Fominykh Yu.A., Kizimova O.A., Belevitin A.B. Duodenogastral'nyy refluks i Zhelchnokamennaya bolezni': patogeneticheskie i kliniko-morfologicheskie vzaimosvyazi. [Duodenogastric reflux and cholelithiasis: pathogenetic and clinical-morphological relationships]. *University Therapeutic Journal.* 2023; 5(1): 36–52. DOI: 10.56871/UTJ.2023.51.60.002. (in Russian).
3. Ivashkin V.T., Maev I.V., Truhmanov A.S. i dr. Rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii po diagnostike i lecheniyu gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni. [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolo-*

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 них, 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 возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить, отправив письмо на 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 бесспорное 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 лицами, 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. Статья должна иметь: ЗАГЛАВИЕ (TITLE). Оно должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Печатаются курсивом с указанием имени, отчества и фамилий авторов, с выравниванием по левому краю. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>. После фамилии надстрочным знаком указывается номер учреждения, если их несколько. На следующих строках обычным шрифтом с выравниванием по левому краю указываются полные названия и почтовые адреса учреждений, в которых работают авторы. Далее указываются данные контактного лица с выравниванием по левому краю: имя, фамилия и отчество, должность и место работы, электронная почта.

Пример оформления на русском языке:

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АСТЕНИИ

Александр Владимирович Шабров¹, Юлия Александровна Фоминых^{2, 3}, Юрий Павлович Успенский^{2, 3}, Кямаля Низамитдиновна Наджафова³

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

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

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Кямаля

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

3. РЕЗЮМЕ (SUMMARY) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов). Его помещают перед текстом статьи, выравнивание по ширине. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «University therapeutic journal» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей 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 (Discussion), 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, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приве-

денного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите 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 пристатейном 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, то 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 resonance. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конференций

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&d_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 цифро-

вом 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) Mes-to 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) Mes-to 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 zhur-

nala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est', to 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 конференций

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

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

Авторефераты

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

Описание Интернет-ресурса

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

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

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

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). Названия всех разделов, а также резюме и ключевые слова, печатаются прописными буквами полужирным шрифтом с выравниванием по левому краю.

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 колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверх или вниз 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 две — 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.