



ISSN 2713-1912
EISSN 2713-1920

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL



УНИВЕРСИТЕТСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
Т4, №2, 2022

2022
VOLUME 4
N 2

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2022, Volume 4, N 2

Scientific and practical journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

Д.м.н., доцент **Ю.А. Фоминых** (СПб)

Академик РАН, д.м.н., профессор

А.В. Шабров (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.М. Галагудза (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

С.В. Орлов (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.Н. Суворов (СПб)

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

Д.м.н., 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. Fominikh, MD, PhD (St. Petersburg)

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

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

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

member of the Academy of Sciences of Russia

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

member of the Academy of Sciences of Russia

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

member of the Academy of Sciences of Russia

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

D.Yu. Butko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ISSN 2713-1912
eISSN 2713-1920**

Выпускается 4 раза в год

Учредители:

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

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

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

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Проект-макет: Титова Л.А.

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

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. 9,5.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

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

Заказ 38. Дата выхода 27.04.2022.

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)

CONTENT

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова	
Липидный статус, микробиота и желчные кислоты: клинико-патогенетические взаимосвязи	4

ОБЗОРЫ

Л.П. Хорошинина, В.Н. Федорец, А.С. Галенко	
Некоторые аспекты формирования метаболических расстройств у лиц пожилого и старческого возраста	14
А.Н. Богданов, С.В. Волошин, Т.Г. Кулибаба	
Гематологические манифестации при целиакии	22
Ю.А. Фоминых, Ю.П. Успенский, И.А. Горбачева, О.А. Кизимова	
Стеатоз поджелудочной железы как кластер метаболического синдрома.....	31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.Б. Карасёва, И.Ю. Буровенко, А.Н. Цапиева, Ю.Ю. Борщев, А.Н. Суворов, М.М. Галагудза	
Изменения состава кишечной микробиоты при моделировании системного воспалительного ответа у крыс разного возраста	42

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова	
Понятие астении в клинике внутренних болезней	52

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Е.В. Балукова, З.Х. Гулунов	
Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени.....	64

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов.....	72
--------------------------	----

СОДЕРЖАНИЕ

EDITORIAL

Yu.P. Uspenskiy, Yu.A. Fominykh, K.N. Nadzhafova	
Lipid status, microbiota and bile acids: clinical and pathogenetic relationships	4

REVIEWS

L.P. Khoroshinina, V.N. Fedorets, A.S. Galenko	
Features of the formation of metabolic disorders in the elderly and old people	14
A.N. Bogdanov, S.V. Voloshin, T.G. Kulibaba	
Hematological manifestations in celiac disease	22
Yu.A. Fominykh, Yu.P. Uspenskiy, I.A. Gorbacheva, O.A. Kizimova	
Steatosis of pancreas as cluster of the metabolic syndrome	31

ORIGINAL PAPERS

A.B. Karaseva, I.Yu. Burovenko, A.N. Tsapieva, Yu.Yu. Borshchev, A.N. Suvorov, M.M. Galagudza	
Changes in the composition of gut microbiota in an experimental model of systemic inflammatory response in rats of different ages	42

CLINICAL LECTURES

Yu.P. Uspenskiy, Yu.A. Fominykh, K.N. Nadzhafova	
The concept of asthenia in the clinic of internal diseases.....	52

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

E.V. Balukova, Z.K. Gulunov	
Practical guidelines for therapeators for therapists to diagnose and to treat non-alcoholic fat liver disease	64

INFORMATION

Rules for authors.....	72
------------------------	----

DOI: 10.56871/7123.2022.64.86.001

УДК 577.125.8+616.34-008.87-098+612.397.81+547.92+612.357.15

ЛИПИДНЫЙ СТАТУС, МИКРОБИОТА И ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

© Юрий Павлович Успенский^{1, 2}, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2},
Кямаля Низамитдиновна Наджафова¹

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

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

Контактное лицо: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID: 0000-0002-8419-0272

Поступила: 05.01.2022

Одобрена: 03.02.2022

Принята к печати: 01.03.2022

РЕЗЮМЕ. Кишечная микробиота — это отдельный уникальный экстракорпоральный орган, выполняющий множество функций в организме человека. Наш метаболизм неразрывно связан с деятельностью представителей кишечной микробиоты. Последнее время большое внимание уделяется изучению роли нормальной микробиоты в липидном обмене, а также роли нарушений микробиоты в формировании и прогрессировании нарушений липидного обмена. В статье приведены современные данные литературы, освещающие указанную тематику, а также результаты исследований, демонстрирующие связи между показателями липидного спектра крови, особенностями микробного пейзажа кишки, и влияние пробиотических штаммов на липидный обмен.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота; холестерин; липопroteиды; желчные кислоты.

LIPID STATUS, MICROBIOTA AND BILE ACIDS: CLINICAL AND PATHOGENETIC RELATIONSHIPS

© Yury P. Uspenskiy^{1, 2}, Yuliya A. Fominykh^{1, 2}, Kyamalya N. Nadzhafova¹

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

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

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Assistant of Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID: 0000-0002-8419-0272

Received: 05.01.2022

Revised: 03.02.2022

Accepted: 01.03.2022

SUMMARY. The intestinal microbiota is a separate unique extracorporeal organ that performs many functions in the human organism. Our metabolism is inseparably linked to the activity of representatives of the gut microbiota. Recently, much attention has been paid to the study of the role of normal microbiota in lipid metabolism, as well as to the study of the influence of microbiota disorders on the formation and progression of disorders of lipid metabolism. The

article presents current literature data covering this topic. Researches data are also presented that demonstrate the relationship between the blood lipid profile, the characteristics of the microbial landscape of the intestine, and the effect of probiotic strains on lipid metabolism.

KEY WORDS: intestinal microbiota; cholesterol; lipoproteins; bile acids.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота представляет собой уникальную надорганизменную структуру, находящуюся в организме здорового человека в равновесном состоянии. Знания о роли микробиоты желудочно-кишечного тракта человека постоянно совершенствуются не только за счет расширения спектра достоверно доказанных функций, но и за счет новых открытий, связанных с ее функциями и свойствами. Действительно, роль кишечной микрофлоры в организме человека трудно переоценить, но осознание ее важности приходило человечеству постепенно. Еще в начале XX века И.И. Мечников, сравнивая функцию микробиоты кишки с функцией печени, предлагал рассматривать микробиоту кишки в качестве отдельного органа [14]. Сто лет спустя А.О’Нара, F. Shanahan также отнесли микробиоту к дискретному незаслуженно «забытому» органу [3].

Результаты генетического анализа показали, что в человеческом организме сосуществуют свыше 10 000 видов различных микроорганизмов, общее число которых составляет триллионы. Никто не знает всех видов микробов, населяющих организм здорового человека, ведь до сих пор проводились исследования только тех микроорганизмов, которые служили причинами заболеваний. Никто до конца не знает, как именно микробы влияют на наш организм и как индивидуальные вариации типов бактерий у здоровых лиц влияют на возможность развития заболеваний. Современные технологии позволяют изучать микробные взаимодействия не только на ограниченном числе штаммов или гнотобионтах, существуют еще и новые модели искусственного желудочно-кишечного тракта, культуры клеток, силиконовые подложки и многое другое. Для исследований также используют современные методы, в основе которых лежат транскриптомика, метаболомика, метагеномика, гистология и иммуногистохимия [7].

Функции кишечной микробиоты в организме человека многообразны и многочисленны: трофическая и энергетическая, энергообеспечение эпителия, регуляция перистальтики кишечника, детоксикация и выведение экзогенных и эндогенных субстратов и ме-

таболитов, поддержание ионного гомеостаза организма; образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров. Кроме того, микробиота кишки ассоциирована с модуляцией общего и местного иммунного ответа, образованием нормальных иммуноглобулинов, обеспечением цитопротекции и колонизационной резистентности; также она повышает резистентность эпителиальных клеток к канцерогенам, участвует в противоопухолевом надзоре, ингибирует рост патогенов и их адгезию к эпителию, способствует поддержанию физико-химических параметров гомеостаза преэпителиальной зоны, обеспечивает поставку субстратов глюконеогенеза и липогенеза, синтез и поставку организму витаминов группы В и многое другое [5, 7, 9, 17].

В современном мире постоянно растет число патологических состояний, сопровождающихся нарушением микроэкологического равновесия кишечника. И это неудивительно, ведь наша жизнь полна факторов, негативно отражающихся на эндоэкологии: стрессы, несбалансированное и нерегулярное питание, потребление пищи с содержанием антибиотиков, резкая смена рациона и режима питания; заболевания внутренних органов, ятрогенные воздействия (применение антибиотиков, гормонов и цитостатиков, лучевая терапия, оперативные вмешательства); кишечные инфекции; снижение иммунного статуса; ксенобиотики; нарушение биоритмов, повышенный радиационный фон и магнитные возмущения, гиподинамия [4].

Активно обсуждается связь нарушений микробного баланса кишки с развитием внекишечной патологии, в том числе ожирения, сахарного диабета, онкологических заболеваний, аутизма, мочекаменной болезни, аллергических и аутоиммунных заболеваний. В последнее время возрастает также количество исследований, изучающих связь микробиоты с дислипидемией и ассоциированными с ней состояниями. Согласно данным литературы, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 90% случаев присутствуют нарушения кишечной микробиоты [15, 16, 19]. К ассоциированным с дислипидемией заболеваниям, помимо атеросклероза, ожирения и сахарного диабета, также относят желчнокаменную болезнь, холестероз желчного пузыря,

жировой гепатоз, липогенную панкреатопатию, липогенную нефропатию, поликистоз яичников, заболевания, обусловленные развитием эндотелиальной дисфункции, кохлеарные вестибулопатии и многое другое [2, 18].

Известно, что в регуляции обмена холестерина существенное значение имеет поддержание качественного и количественного состава микрофлоры кишечника [20]. Каковы же механизмы, лежащие в основе такой зависимости?

ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ НА НЕГО МИКРОБИОТЫ КИШКИ

Формирование и прогрессирование дислипидемии, независимо от органа-мишени, необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с микробиотой пищеварительного тракта [13, 16, 20]. Патогенетическая цепочка, отражающая суть данной связи, схематически представлена на рисунке 1.

Гипотеза о том, что микробиота кишки участвует в холестериновом обмене, существует с начала XX века. С тех пор получено много данных, подтверждающих, что представители кишечной микробиоты синтезируют, трансформируют и разрушают стерины, активно участвуя в метаболизме организма человека [1].

Холестерин, синтезируемый клетками печени, в составе желчных кислот поступает в кишечник, где наряду с экзогенным холестерином обрабатывается ферментами поджелудочной железы. В дистальных отделах подвздошной кишки холестерин ресинтезируется и всасывается в свободном виде и в составе хиломикронов. При расщеплении пищевых жиров образуются триглицериды, которые также поступают в кровоток. Холестерин и триглицериды циркулируют в крови в составе липопротеидов, выполняющих транспортную функцию. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) отвечают за транспорт холестерина и триглицеридов в

периферические клетки, а липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) несут холестерин из клеток в печень для катаболизма [13, 16].

Существуют различные точки зрения на то, какими именно путями осуществляется влияние микробиоты кишки на обмен липидов в организме человека. Исследование 5000 штаммов кишечных палочек показало, что способность разрушать холестерин присутствует у 40% бактерий. Многие аэробы разрушают только боковые цепи молекулы холестерина, а другие расщепляют только промежуточные продукты метаболизма холестерина. Дегградация холестерина при этом достигает 93%. Кроме того, некоторые микроорганизмы являются носителями генов, кодирующих продукцию холестериноксидазы [13, 16].

Микробиота кишки уменьшает абсорбцию холестерина из пищеварительного тракта. В экспериментах установлено два механизма удаления бифидобактериями холестерина: путем ассимиляции и преципитации. Для лактобацилл характерно удаление холестерина только посредством преципитации [29]. Многие авторы полагают, что удаление холестерина из среды культивирования бифидобактериями и лактобациллами не связано с поглощением холестерина, а является результатом деконъюгации его желчных солей.

Исследователями культивированы *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum* в присутствии холестерина и бычьей желчи с целью изучения механизмов ассимиляции холестерина. Холестерин и соли желчных кислот преципитировали в процессе роста бактерий, но степень преципитации менялась в зависимости от условий культивирования. При культивировании *L. acidophilus* RP32 в условиях закисления преципитация желчных солей была выше, чем при pH равном 6,0. При культивировании с лактобациллами в условиях закисления холестерин осаждался вместе с желчными

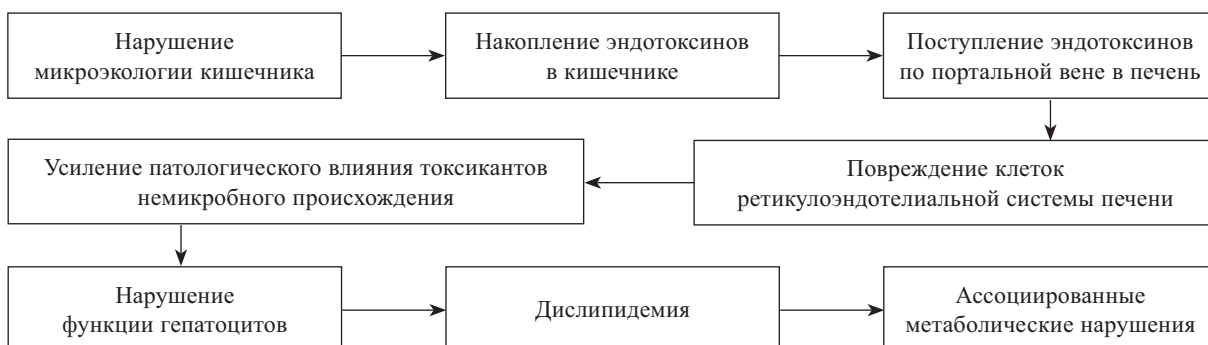


Рис. 1. Влияние нарушений микробиоты кишечника на процесс формирования метаболических расстройств

солями, чего не наблюдалось в рН-контролируемых культурах. Соосаждение холестерина было результатом образования деконъюгированных желчных солей, которые имели пониженную растворимость при рН ниже 6,0 [29].

Другие авторы также подтверждают, что изменения рН в просвете кишки могут приводить к нарушению роста представителей нормальной микробиоты, таких как бифидо- и лактобактерии. Повышение показателя рН приводит к ионизации дезоксихолевой кислоты и лучшему ее всасыванию в толстой кишке, что, в свою очередь, способствует пополнению пула желчных кислот и стимулирует синтез холестерина [10, 19].

Известно также, что в присутствии солей желчных кислот бифидобактерии секретируют деконъюгазы, превращающие таурин- и глицинсодержащие амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки. Эти осадки связывают холестерол в толстой кишке и экскретируют его с каловыми массами, уменьшают освобождение холестерина из печеночных клеток за счет ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы, а также влияют на число рецепторов для ЛПНП на форменных элементах крови. Подобные свойства описаны для лактобацилл и некоторых других представителей кишечной микробиоты [22].

Отдельные штаммы кишечных стрептококков стимулируют катаболизм холестерина в желчные кислоты. Интерферон- α и ряд других различных соединений микробного происхождения, включая компоненты микробных клеток, такие как эндотоксин, мурамилдипептиды, зимозан, способны стимулировать синтез холестерина в клетках организма человека, особенно у лиц, склонных к гиперхолестеринемии [13, 20, 36].

Микробиота также оказывает влияние на различные звенья липидного обмена посредством синтеза сигнальных молекул — короткоцепочечных жирных кислот. Известно, что микроорганизмы ферментируют моносахариды в короткоцепочечные жирные кислоты, такие как ацетат, бутират и пропионат. Эти соединения транспортируются через эпителий слизистой оболочки при помощи специальных транспортеров и выступают в роли регуляторных молекул или субстратов, регулируя энергетический обмен, иммунитет и артериальное давление. Например, активация ацетатом и пропионатом GRP43 на адипоцитах приводит к ингибированию липолиза [11].

Экзогенные и эндогенные липиды постоянно подвергаются воздействию кишечной микробиоты с образованием гидроксикислот с длин-

ной цепочкой углеродных атомов, таких как гидроксистеариновая [3]. Холестерин под действием ферментов микроорганизмов толстого кишечника последовательно метаболизируется в копростанол/копростанон и частично выводится с калом. При активации процессов брожения в кишечнике копростанол и копростанон, в свою очередь, выделяют ацетат и пропионат соответственно. Эти соединения, попав в кровоток и достигнув с ним печени, влияют на синтез холестерина гепатоцитами: ацетат его активирует, а пропионат, наоборот, угнетает [19].

Раньше проатерогенный эффект продуктов питания, таких как красное мясо, яичный желток, субпродукты, объяснялся только высоким содержанием холестерина. Однако в недавнем времени был раскрыт новый патогенетический механизм, связанный с деятельностью кишечной микрофлоры. Компоненты этих продуктов (фосфатидилхолин, холин, L-карнитин) метаболизируются определенными видами микроорганизмов в триметиламин, который в печени преобразуется в триметиламин-N-оксид (ТМАО) [11]. В наши дни ТМАО рассматривается как новый значимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. W.H. Tang продемонстрировал, что образование ТМАО из пищевого фосфатидилхолина зависит от метаболизма кишечной микробиоты [34].

Уровень ТМАО ассоциирован с повышением риска развития основных сердечно-сосудистых событий. Более высокие значения ТМАО определяются у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кроме того, ТМАО связывают с неблагоприятным прогнозом у стабильных пациентов с хронической сердечной недостаточностью. ТМАО способен нарушать обратный захват холестерина, что, вероятно, объясняет тесную связь между ТМАО, холином, карнитином и сердечно-сосудистым риском [36]. ТМАО рассматривают также в качестве предиктора развития хронической болезни почек. Согласно исследованиям, у мышей, потребляющих большое количество жиров с пищей, ТМАО способен снижать толерантность к глюкозе, приводить к нарушению печеночного сигнального пути инсулина и к каскаду провоспалительных процессов в жировой ткани [25]. ТМАО повышает способность макрофагов накапливать холестерин и трансформироваться в пенные клетки атеросклеротических бляшек. Такое воздействие может осуществляться за счет повышения экспрессии на поверхности макрофагов рецепторов: проатерогенного скевинджер-рецептора CD36 и скевинджер-рецептора А [37].

Известно, что центральное место в метаболизме липидов занимают желчные кислоты. Остановимся подробнее на роли кишечной микробиоты в регуляции обмена желчных кислот.

ВЕРОЯТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ОБМЕН ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Важным механизмом влияния кишечной микробиоты на метаболизм липидов является непосредственное участие в биотрансформации энтерогепатической циркуляции желчных кислот (рис. 2). Жиры нерастворимы в воде и могут подвергаться действию растворимых в воде липаз только на границе раздела вода/жир. И поэтому действию ферментов предшествует эмульгирование жиров под действием солей желчных кислот, которые синтезируются в печени из холестерина и выделяются в кишечник с желчью. Затем желчные кислоты вместе с продуктами гидролиза липидов и жирорастворимыми витаминами всасываются и поступают с кровотоком в печень, а из печени секретируются в желчный пузырь и вновь участвуют в эмульгировании жиров в кишечнике. Так осуществляется процесс энтерогепатической циркуляции [23].

Реабсорбция желчных кислот происходит преимущественно в подвздошной кишке. Предварительно желчные кислоты подвергаются деконъюгации под действием кишечной микрофлоры. Под действием бактериальной

гидролазы первичные синтезируемые в печени желчные кислоты (холевая, хенодезоксихолевая) превращаются во вторичные желчные кислоты (литохолевая, дезоксихолевая кислота и др.). При синдроме избыточного бактериального роста, когда возрастает число микроорганизмов в проксимальном отделе тонкой кишки, желчные кислоты деконъюгируют преждевременно, что приводит к снижению их функциональной активности [11].

Есть точка зрения, согласно которой нарушение микробного пейзажа кишки приводит к повышению деконъюгации желчных кислот, что, в свою очередь, способствует образованию их токсичных солей и повышению реабсорбции до 100%. В результате в печени происходит снижение синтеза новых желчных кислот, и метаболизм печени переключается на синтез холестерина [8].

Наряду с участием во всасывании жиров желчные кислоты являются лигандами для фарнезидного X рецептора (FXR), который экспрессируется на клетках кишечника, а также гепатоцитах и адипоцитах [28]. FXR относится к факторам транскрипции, которые регулируют транспорт желчных кислот. Через него, вероятно, осуществляется координация повторного использования и синтеза *de novo* желчных кислот. FXR в тонкой кишке активируют фактор роста фибробластов-19. Последний через рецепторы FGF4/b-Klotho гепатоцитов ингибирует холестерол-7-альфа-

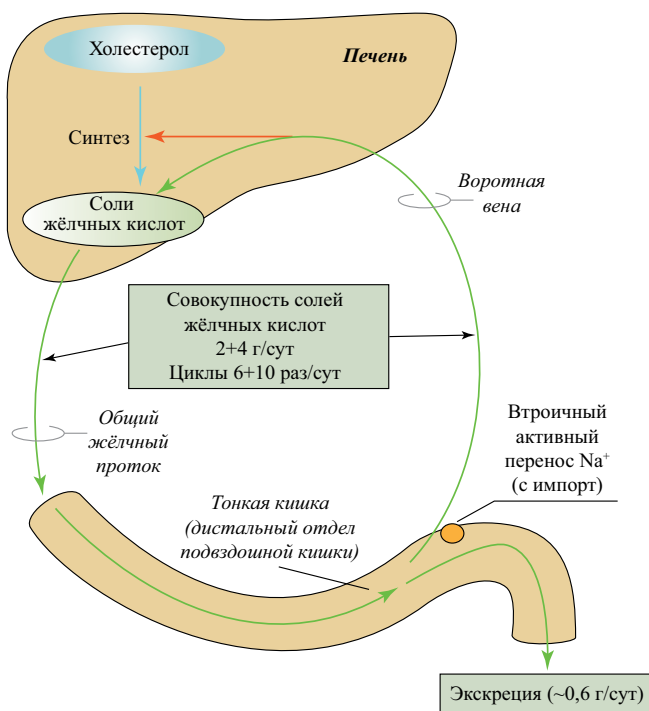


Рис. 2. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот [32]

гидроксилазу, ответственную за синтез желчных кислот. FXR подавляет липогенез в печени за счет снижения экспрессии транскрипционного фактора SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c — регулируемый стеролами белок, связывающийся с ДНК) [6].

Активация FXR уменьшает образование белка — ингибитора липопротеинлипазы (апоСIII), и увеличивает образование белка — активатора липопротеинлипазы (апоСII), а также белков, ответственных за захват гепатоцитами липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и их остаточных частиц из кровотока. Все это приводит к снижению концентрации триглицеридов в крови [24]. Известно, что деконъюгированные желчные кислоты являются более сильными агонистами FXR, чем конъюгированные. Среди желчных кислот, доминирующих в тканях человека, самым сильным агонистом FXR является хенодезоксихолевая кислота, затем следуют дезоксихолевая, литохолевая и холевая кислоты [12].

Кроме того, активация FXR сопровождается снижением использования холестерина для образования желчных кислот, что приводит к увеличению его концентрации в гепатоцитах, блокируя образование рецепторов к ЛПНП и увеличивая образование рецепторов к ЛПВП. Также происходит усиленное образование сквенджер-рецепторов и снижение образование апоAI — основного белка ЛПВП [24].

Известно, что желчные кислоты взаимодействуют с Takeda-рецепторами, ассоциированными с G-белком 5 (TGR5-Transmembrane G protein-coupled receptor 5). Рецепторы данного типа экспрессируются на клетках бурой жировой ткани и клетках кишечника. При активации этих рецепторов в клетках бурой жировой ткани повышается расход энергии посредством индукции экспрессии рецептора тиреоидных гормонов. TGR5 также способствует «бурению» белой жировой ткани [6].

На пул желчных кислот, как было сказано выше, влияет ферментативная активность микробиоты. Установлено, что в этом процессе участвуют бактериоиды и лактобациллы. Вторичные желчные кислоты за счет меньшей растворимости хуже всасываются обратно в кишечнике. Их избыточное образование и выведение из организма по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению синтеза желчных кислот *de novo* [30]. Таким образом, микробиота кишки, меняя пул желчных кислот, опосредованно участвует в регуляции работы описанных выше рецепторов, оказывая влияние на липидный обмен.

ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ О ВЛИЯНИИ МИКРОБНОГО СОСТАВА КИШКИ И НЕКОТОРЫХ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ШТАММОВ НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ

Липидный состав крови изменяется на фоне глубоких микрoэкологических нарушений в кишечнике [13]. Исследователями проведено множество работ, посвященных изучению влияния микробного пейзажа кишки на развитие связанных с дислипидемией метаболических расстройств, таких как ожирение, сахарный диабет, неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь. В нашей статье акцент сделан на влияние микробиоты на липидный спектр крови.

В составе нормальной кишечной микрофлоры преобладают строгие анаэробы (класс *Clostridia* из типа *Firmicutes* и тип *Bacteroidetes*), в то время как факультативные анаэробы (класс *Bacilli* из типа *Firmicutes* и тип *Proteobacteria*) представлены в незначительном количестве [39]. В микробиоме также присутствуют вирусы, грибки и простейшие. В кишечнике находится огромный массив генетического материала, относящийся к микробиоте. Он в совокупности получил название «метагеном». Консорциум MetaHIT представил генный каталог микробиоты кишечника, который содержит расшифровку 3 млн генов, что в 150 раз больше набора таковых у человека [33]. Дальнейшее изучение генного состава кишечной микробиоты показало, что у лиц с избыточной массой тела отсутствуют гены 6 видов бактерий, это способствует развитию дислипидемии и инсулинорезистентности. Речь идет об уменьшении количества сахаролитических бифидо- и лактобактерий. Низкое содержание их генов связано с повышением уровня общего холестерина, триглицеридов, глюкозы, инсулина, индекса инсулинорезистентности и снижением уровня липопротеидов высокой плотности [21].

Используя методы исследования, связанные с метаболомикой, D. Vojinovic и соавт. продемонстрировали, что 32 семейства и рода представителей кишечной микробиоты ассоциированы с показателями уровней ЛПОНП и ЛПВП сыворотки крови. В исследовании принимали участие 2309 человек. Корреляция оценивалась авторами с помощью линейного регрессионного анализа с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, использование лекарственных препаратов [35].

Г.Г. Родионов и соавт. изучали липидный профиль и состав пристеночной микробиоты кишки 94 пациентов с различными сома-

тическими заболеваниями. Для определения состава микробиоты авторами использован метод газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией, позволяющий осуществлять детекцию в исследуемом материале маркеров, компонентов клеток большого количества представителей нормальной и патогенной микробиоты человека. По их данным, у пациентов с дислипидемией (IIa и IIb типов по Фредериксону) содержание микробов *Lactobacillus* и *Rhodococcus* в мукозном слое кишки достоверно выше по сравнению с показателями лиц с нормальными уровнями липидов. По мнению авторов, повышенное содержание *Lactobacillus* при сниженном содержании *Propionibacter/Cl. subterminale*, а также повышение общего числа условно-патогенных представителей микробиоты кишечника, особенно семейства клостридий и аэробных актиномицетов, создают предпосылки для возникновения и дальнейшего развития дислипидемии в организме человека [15].

Изучается также влияние пробиотиков и пребиотиков на липидный обмен. В экспериментах на животных было показано, что бактерии *Akkermansia muciniphila* способны синтезировать сигнальные молекулы, снижающие абсорбцию жиров и модифицирующие пути их биотрансформации [11]. На модели крыс установлено гипохолестеринемическое действие *Lactobacillus gasseri*.

Продemonстрирована высокая гипохолестеринемическая активность бифидобактерий, выделенных от здоровых лиц. Известно, что *Bifidobacterium longum* способны снижать уровень ЛПНП и повышать уровень ЛПВП. А бактерии *Lactobacillus fermentum KC5b* способны удалять из среды культивирования максимально 14,8 мг холестерина на грамм бактериальных клеток [32]. Также некоторые виды бактерий, лактобацилл и энтерококков способны утилизировать холестерин в кишечнике. К примеру, применение пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* тоже способствует снижению концентрации сывороточных липидов [11]. В то же время в исследовании K.L. Ivey и соавт. применение пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus La5* и *Bifidobacterium animalis subsp.* не повлияло на концентрацию общего холестерина ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов в крови обследуемых [27].

Для оценки эффективности применения пробиотиков с целью снижения концентрации липидов в сыворотке крови R. Mo и соавт. был проведен метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований, в общей слож-

ности включавших 967 участников. Метаанализ показал, что применение пробиотиков может значительно снизить уровень общего холестерина и ЛПНП у пациентов с гиперхолестеринемией. Влияния на уровень триглицеридов и ЛПВП установлено не было [31].

M. Nan и соавт. провели метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1139 беременных женщин. Данные свидетельствуют о том, что назначение пробиотиков беременным приводит к статистически значимому снижению уровней общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови [26].

Y. Wu и соавт. также провели метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 976 участников, для оценки влияния пробиотических лактобацилл на липидный спектр крови. Авторы пришли к выводу, что применение *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus plantarum*, может значительно снизить уровень общего холестерина и ЛПНП. Было также показано заметное снижение уровня триглицеридов и повышение уровня ЛПВП при употреблении синбиотических продуктов, содержащих *Lactobacillus sporogenes* и инулин [38].

Что касается пребиотиков, эффекты, связанные со снижением уровня холестерина, изменением соотношения липидных фракций, отчетливо проявляются при назначении инулина и олигофруктозы [4]. В значительном количестве рандомизированных клинических исследований доказан гиполипидемический эффект препарата из гидрофильных волокон из внешней оболочки семян подорожника. В среднем уровень холестерина при его применении снижается примерно на 10–15%, а ЛПНП на 15–20% [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно сказать без преувеличения, что кишечная микробиота — отдельный орган с множеством функций. Многочисленная армия наших невидимых союзников (10^{11-12} бактерий на 1 грамм содержимого толстой кишки) находится в тесном симбиозе с макроорганизмом, что обуславливает общность протекания метаболических процессов. Качественный и количественный состав микробиоты кишечника существенно влияет на регуляцию липидного обмена. И потому липидный спектр крови всегда изменяется на фоне глубоких расстройств кишечной микроэкологии. Механизмы влияния микробиоты кишки на различные звенья липидного обмена многочисленны, сложны и далеко не все изучены. Существуют тысячи видов представителей нормальной микрофлоры, и никто

не знает, какой именно вклад в наш метаболизм вносит каждый отдельный вид. Продолжаются исследования, изучающие влияние пре-, про- и метабиотиков на различные обменные процессы, включая и липидный обмен. Проблема влияния видового и количественного состава микробиоты на липидный профиль крови довольно многогранна и интересна, дальнейшие исследования в данной области кажутся оправданными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балукова Е.В., Успенский Ю.П. Место пробиотиков в лечении неалкогольной жировой болезни печени. РМЖ. 2012; 15: 788–91.
2. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Белоногов Л.И. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
3. Бондаренко С.М., Рыбальченко О.В., Ерофеев Н.П. Роль кишечной микробиоты в обмене холестерина и рециркуляции желчных кислот. Лечение и профилактика. 2013; 3: 65–73.
4. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. Учебно-методическое пособие. СПб.: Валмед; 2002.
5. Гурова М.М., Романова Т.А., Попова В.С. Роль кишечной микробиоты в формировании пищевой непереносимости. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 229–32.
6. Драпкина О.М., Ширококих О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018; 14(4): 567–74. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574.
7. Захаренко С.М., Фоминых Ю.А., Мехтиев С.Н. Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром. Эффективная фармакотерапия. 2011; 3: 14–23.
8. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В. Патогенез холестероза желчного пузыря: обзор. Клиническая медицина. 2002; 2: 14–9.
9. Корниенко Е.А. Современные представления о взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты. Педиатр. 2013; 4(3): 3–14. DOI: 10.17816/PED433-14.
10. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков. Детские инфекции. 2007; 6(3): 63–8.
11. Костюкевич О.И. Современные представления о патогенезе и терапии атеросклероза в свете новейших данных о кишечной микробиоте. Кардионьюс. 2015; 2(2): 4–5.
12. Маслеников Р.В., Евсютина Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(4): 84–90. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90.
13. Ойроткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Гиоева И.З. Роль микробиоты кишечника в патогенезе дислипидемии и ассоциированных метаболических нарушений. Доказательная гастроэнтерология. 2017; 2: 29–34. DOI: 10.17116/dokgastro20176229-34.
14. Парфенов А.И., Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбиотной кишечной микрофлоры. Архив пат. 2012; 2: 21–5.
15. Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Дударенко С.В. и др. Результаты исследования пристеночной микробиоты кишечника пациентов при дислипидемии. Дневник казанской медицинской школы. 2017; 4(18): 64–70.
16. Самсонова Н.Г., Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Лазебник Л.Б. Дисбиоз кишечника и атерогенная дислипидемия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 3: 88–94.
17. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Захарченко М.М. и др. Человек и его симбиотная микрофлора: общепрограммные аспекты проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006; 3: 38–42.
18. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. и др. Роль липидов сыворотки крови в развитии желчнокаменной болезни. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1: 59–71.
19. Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению нарушений микробиоты при заболеваниях пищеварительной системы. University therapeutic journal. 2021; 3(4): 155–65.
20. Фоминых Ю.А. Нарушение микробиоты кишечника у больных целиакией взрослых. University therapeutic journal. 2021; 3(4): 28–39.
21. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473: 174–80. DOI: 10.1038/nature09944.
22. Cherbut C., Aube A.C., Blottiere H.M., Galmiche J.P. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility. Scand J Gastroenterology. 1997; 222: 58–61.
23. Floch M.H. Bile salts, intestinal microflora and enterohepatic circulation. Dig. Liver. 2002; 34(2): 54–7.
24. Fuchs C.D., Traussnigg S.A., Trauner M. Nuclear Receptor Modulation for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Semin Liver Dis. 2016; 36: 69–86.
25. Gao X., Liu X., Xu J. et al. Dietary trimethylamine-N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet. J BiosciBioeng. 2014; 118(4): 476–81.
26. Han M., Sun J., Su X. et al. Probiotics improve glucose and lipid metabolism in pregnant women: a meta-analysis. Ann Transl Med. 2019; 7(5): 99. DOI: 10.21037/atm.2019.01.61.
27. Ivey K.L., Hodgson J.M., Kerr D.A. et al. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015; 25(1): 46–51. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.07.01233.
28. Kaska L., Sledzinski T., Chomiczewska A. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and

- remodeling of the gut microbiome. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(39): 8698–8719. DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8698.
29. Klaver F.A., van der Meer K. The assumed assimilation of cholesterol by *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* is due to their bile-deconjugating activity. *Appl. Environ. Microbiol*. 1993; 59(4): 1120–4.
 30. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A. et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2017; 9: 859. DOI: 10.3390/nu9080859.
 31. Mo R., Zhang X., Yang Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2019; 152(12): 473–81. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.09.007.
 32. Pereira D.I., Gibson G.R. Effect of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*. 2002; 37(4): 259–81.
 33. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *MetaHIT Consortium. Nature*. 2010; 464: 59–65.
 34. Tang W.H., Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2014; 124(10): 4204–11.
 35. Vojinovic D., Radjabzadeh D., Kurilshikov A. et al. Relationship between gut microbiota and circulating metabolites in population-based cohorts. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 5813. DOI: 10.1038/s41467-019-13721-1.
 36. Wang D., Xia M., Yan X. et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b. *Circ Res*. 2012; 111(8): 967–81. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266502.
 37. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011; 472: 57–63. DOI: 10.1038/nature09922.
 38. Wu Y., Zhang Q., Ren Y. et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0178868. DOI: 10.1371/journal.pone.0178868.
 39. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013; 57(2): 601609. DOI: 10.1002/hep.26093.
 4. Grinevich V.B., Uspenskiy Yu.P., Dobrynin V.M. i dr. *Klinicheskie aspekty diagnostiki i lecheniya disbioza kishechnika v obshcheterapevticheskoy praktike*. [Clinical aspects of the diagnosis and treatment of intestinal dysbiosis in general therapeutic practice]. *Uchebno-metodicheskoe posobie*. Sankt-Peterburg: Valmed Publ.; 2002. (in Russian)
 5. Gurova M.M., Romanova T.A., Popova V.S. Rol' kishechnoy mikrobioty v formirovani pishchevoj neperenosimosti [The role of the intestinal microbiota in the formation of food intolerance]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 229–32. (in Russian)
 6. Drapkina O.M., Shirobokikh O.E. Rol' kishechnoy mikrobioty v patogeneze serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i metabolicheskogo sindroma. [The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of cardiovascular diseases and metabolic syndrome]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2018; 14(4): 567–74. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-567-574. (in Russian)
 7. Zakharenko S.M., Fominykh Yu.A., Mekhtiev S.N. Infektsii, mikrobiota kishechnika cheloveka i metabolicheskiy sindrom. [Infections, human intestinal microbiota and metabolic syndrome]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011; 3: 14–23. (in Russian)
 8. Ivanchenkova R.A., Sviridov A.V. Patogeneza kholesteroza zhelchnogo puzrya: obzor. [Pathogenesis of gallbladder cholesterol: a review]. *Klinicheskaya meditsina*. 2002; 2:14–9. (in Russian)
 9. Kornienko E.A. Sovremennye predstavleniya o vzaimosvyazi ozhireniya i kishechnoy mikrobioty [Modern ideas about the relationship between obesity and intestinal microbiota]. *Pediatr*. 2013; 4(3): 3–14. DOI: 10.17816/PED433-14. (in Russian)
 10. Kornienko E.A. Sovremennye principy vybora probiotikov [Modern principles of probiotic selection]. *Detskie infekcii*; 2007; 6(3): 63–8. (in Russian)
 11. Kostyukevich O.I. Sovremennye predstavleniya o patogeneze i terapii ateroskleroza v svete noveyshikh dannyykh o kishechnoy mikrobiote. [Modern ideas about the pathogenesis and therapy of atherosclerosis in the light of the latest data on the intestinal microbiota]. *Kardion'yus*. 2015; 2(2): 4–5. (in Russian)
 12. Maslennikov R.V., Evsyutina Yu.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezny' pecheni, zhelchnye kisloty i kishechnaya mikrobiota. [Non-alcoholic fatty liver disease, bile acids and intestinal microbiota]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2018; 28(4): 84–90. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90. (in Russian)
 13. Oynotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Gioeva I.Z. Rol' mikrobioty kishechnika v patogeneze dislipidemii i assotsirovannykh metabolicheskikh narusheniy. [The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of dyslipidemia and associated metabolic disorders].

REFERENCES

1. Balukova E.V., Uspenskiy Yu.P. Mesto probiotikov v lechenii nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. [The place of probiotics in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. *RMZh*. 2012; 15: 788–91. (in Russian)
2. Baranovskiy A.Yu., Vorobobina N.V., Belonogov L.I. i dr. Ozhirenie (klinicheskie ocherki) [Obesity (clinical essays)]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ.; 2007. (in Russian)
3. Bondarenko S.M., Rybal'chenko O.V., Erofeev N.P. Rol' kishechnoy mikrobioty v obmene kholesterina i retsirkuly-

- Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2017; 2: 29–34. DOI: 10.17116/dokgastro20176229-34. (in Russian)
14. Parfenov A.I., Bondarenko V.M. Chto nam dal vekovoy opyt poznaniya simbiotnoy kishchnoy mikroflory. [What the age-old experience of cognition of symbiotic intestinal microflora has given us]. Arkhiv pat. 2012; 2: 21–5. (in Russian).
15. Rodionov G.G., Shantyr' I.I., Dudarenko S.V. i dr. Rezul'taty issledovaniya pristenochnoy mikrobioty kishchnika patsientov pri dislipidemii. [The results of the study of the wall microbiota of the intestine of patients with dyslipidemia]. Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly. 2017; 4(18): 64–70. (in Russian)
16. Samsonova N.G., Zvenigorodskaya L.A., Cherkashova E.A., Lazebnik L.B. Disbioz kishchnika i aterogen-naya dislipidemiya. [Intestinal dysbiosis and athero-genic dyslipidemia]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010; 3: 88–94. (in Russian)
17. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P., Zakharchenko M.M. i dr. Chelovek i ego simbiotnaya mikroflora: obshchebiologicheskie aspekty problemy. [Man and his symbiotic microflora: general biological aspects of the problem]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2006; 3: 38–42. (in Russian)
18. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. i dr. Rol' lipidov syvorotki krovi v razvitii zhelch-nokamennoy bolezni. [The role of serum lipids in the development of cholelithiasis]. Universitetskiy terapevticheskiy vestnik. 2019; 1: 59–71. (in Russian)
19. Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Prakticheskie rekomendatsii dlya terapevtov po diagnostike i lecheniyu narusheniy mikrobioty pri zabolevaniyah pishchevaritel'noy sistemy. [Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of microbiota disorders in diseases of the digestive system]. University therapeutic journal. 2021; 3(4):155–65. (in Russian)
20. Fominykh Yu.A. Narushenie mikrobioty kishchnika u bol'nyh celiakiey vzroslykh. [Violation of the intestinal microbiota in adults with celiac disease]. University therapeutic journal. 2021;3(4):28-39. (in Russian)
21. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473: 174–80. DOI: 10.1038/nature09944.
22. Cherbut C., Aube A.C., Blottiere H.M., Galmiche J.P. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility. Scand J Gastroenterology. 1997; 222: 58–61.
23. Floch M.H. Bile salts, intestinal microflora and entero-hepatic circulation. Dig. Liver. 2002; 34(2): 54–7.
24. Fuchs C.D., Traussnigg S.A., Trauner M. Nuclear Receptor Modulation for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Semin Liver Dis. 2016; 36: 69–86.
25. Gao X., Liu X., Xu J. et al. Dietary trimethylamine-N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet. J BiosciBioeng. 2014; 118(4): 476–81.
26. Han M., Sun J., Su X. et al. Probiotics improve glucose and lipid metabolism in pregnant women: a meta-analysis. Ann Transl Med. 2019; 7(5): 99. DOI: 10.21037/atm.2019.01.61.
27. Ivey K.L., Hodgson J.M., Kerr D.A. et al. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015; 25(1): 46–51. DOI: 10.1016/j.nu-mecd.2014.07.01233.
28. Kaska L., Sledzinski T., Chomiczewska A. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome. World J Gastroenterol. 2016; 22(39): 8698–8719. DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8698.
29. Klaver F.A., van der Meer K. The assumed assimilation of cholesterol by Lactobacillus and Bifidobacterium bifidum is due to their bile-deconjugating activity. Appl. Environ. Microbiol. 1993; 59(4): 1120–4.
30. Lau K., Srivatsav V., Rizwan A. et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. Nutrients. 2017; 9: 859. DOI: 10.3390/nu9080859.
31. Mo R., Zhang X., Yang Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Med Clin (Barc). 2019; 152(12): 473–81. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.09.007.
32. Pereira D.I., Gibson G.R. Effect of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2002; 37(4): 259–81.
33. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium. Nature. 2010; 464: 59–65.
34. Tang W.H., Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. J Clin Invest. 2014; 124(10): 4204–11.
35. Vojinovic D., Radjabzadeh D., Kurilshikov A. et al. Relationship between gut microbiota and circulating metabolites in population-based cohorts. Nat Commun. 2019; 10(1): 5813. DOI: 10.1038/s41467-019-13721-1.
36. Wang D., Xia M., Yan X. et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b. Circ Res. 2012; 111(8): 967–81. DOI: 10.1161/CIRCRES-SAHA.112.266502.
37. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011; 472: 57–63. DOI: 10.1038/nature09922.
38. Wu Y., Zhang Q., Ren Y. et al. Effect of probiotic lactobacillus on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. PLoS One. 2017; 12(6): e0178868. DOI: 10.1371/journal.pone.0178868.
39. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. Hepatology. 2013; 57(2): 601609. DOI: 10.1002/hep.26093.

DOI: 10.56871/6738.2022.74.17.002
УДК 577.125.8+577.24+613.98+615.272.3+616.1+616-008+612.015.38

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

© *Лидия Павловна Хорошинина, Виктор Николаевич Федорец,
Андрей Сергеевич Галенко*

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

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

Поступила: 10.01.2022

Одобрена: 28.02.2022

Принята к печати: 01.03.2022

РЕЗЮМЕ. Многофункциональный процесс старения включает различные механизмы возможных нарушений, затрагивающие многие жизненно важные структуры организма. При старении широкий спектр повреждений химической природы реализуется на молекулярном, субклеточном и тканевом уровнях. В данной статье обсуждаются особенности формирования метаболических расстройств у людей пожилого и старческого возраста, некоторые аспекты повреждающих и протективных механизмов, ассоциированных с процессами старения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: геронтология; липидный обмен; углеводный обмен; сердечно-сосудистые заболевания.

FEATURES OF THE FORMATION OF METABOLIC DISORDERS IN THE ELDERLY AND OLD PEOPLE

© *Lidiya P. Khoroshinina, Victor N. Fedorets, Andrej S. Galenko*

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

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

Received: 10.01.2022

Revised: 28.02.2022

Accepted: 01.03.2022

SUMMARY. The multifunctional aging process includes various mechanisms of possible disorders that affect many vital structures of the body. During aging, a wide range of chemical damage occurs at the molecular, subcellular, and tissue levels. This article discusses the features of the formation of metabolic disorders in elderly and senile people, some aspects of the damaging and protective mechanisms associated with the aging process.

KEY WORDS: gerontology; lipid metabolism; carbohydrate metabolism; cardiovascular diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, метаболические процессы позволяют организму расти, размножаться, сохранять структуру и адаптироваться к воздействиям окружающей среды. При катаболических процессах сложные органические вещества превращаются в более простые с выделением энергии; в процессе анаболизма из простых веществ, но уже с затратой энергии, синтезируются более сложные вещества. На метаболизм влияет пол человека, возраст, вес мышечной массы, частота приема пищи, дефицит в пище витаминов, жирных кислот, микроэлементов, недостаток воды, образ жизни, стрессовые ситуации и другие факторы. Химические свойства соединений, которые участвуют в метаболических процессах, ограничиваются не только ферментными реакциями, они способны спонтанно образовывать ковалентные связи с другими соединениями, в том числе с соединениями, входящими в состав макромолекул. Эффекты, возникающие в ходе ферментативных процессов, реализуются с участием белков, которые кодируются генами. Те эффекты, что возникают из-за спонтанного образования ковалентных связей этого же продукта с медленно обновляемыми макромолекулами, будут по мере накопления результатов подобных взаимодействий постепенно нарушать жизнеспособность организма, кумулироваться и приводить к старению организма на метаболическом уровне, снижая тем самым функции систем, отвечающих за поддержание жизнедеятельности организма.

Старение является следствием ограничений, которые возникают в процессе обменных процессов и влияют на возможности, а также на результаты эволюционного развития — и этим старение отличается от износа неживых технических систем [6]. В геронтологии существует точка зрения, согласно которой старение не может быть следствием отбора эволюции, так как отбор не способствует выживаемости индивида.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

По мере старения в организме происходят перестройки во всех его органах и системах, например, с возрастом изменяется энергетический метаболизм мозга: начиная с 40–50 лет снижается локальный мозговой кровоток, потребление кислорода мозгом падает, причем более значительно в левом полушарии; метаболизм глюкозы снижается (преимущественно

в лобных отделах), при этом происходит увеличение обмена глюкозы в базальных ганглиях и ряде других отделов мозга; функции митохондрий нарушаются из-за первичных повреждений в митохондриальном геноме и в результате вторичных изменений, обусловленных внутринейрональным ацидозом [23]. В возрасте 40–50 лет уменьшается не только уровень локального кровотока в коре головного мозга, но и перестраивается гематоэнцефалический барьер [30, 32, 35]. Процессы старения запускают механизмы, вызывающие изменения соединительной ткани и гладкой мускулатуры сосудистых стенок церебральных артерий, приводят к утолщению сосудистой базальной мембраны, уменьшению высоты эндотелия, увеличению перицитарной глии, исчезновению эндотелиальных митохондрий — все это способствует возникновению выраженных нарушений в микрососудах, изменению в белках и липидах, образующих базальные мембраны. При старении развиваются фокальные и переходящие бреши в гематоэнцефалическом барьере с усиленным действием протеолитических ферментов на базальную мембрану и увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера [32]. С возрастом для одних веществ проницаемость гематоэнцефалического барьера снижается (транспорт гексозы и бутирата, холина и трийодтиронина), для других — остается стабильным (перенос большинства нейтральных и основных аминокислот), при том, что транспорт метионина уменьшается, начиная уже с возраста 5 лет [23].

При старении происходит снижение функций энергообразующих структур, белоксинтезирующего аппарата, увеличение свободнорадикального окисления. Исследование изолированных митохондрий выявило у стареющих организмов нарушение окислительного метаболизма, снижение скорости дыхания, уменьшение содержания цитохромов, снижение транспорта ионов через митохондриальную мембрану [9, 25]. Рассматривая кровь как геротропную ткань при процессах преждевременного старения, Т.В. Павлова и соавт. (2014) относят все изменения крови, сопряженные с процессами преждевременного старения, к трем основным направлениям: морфологические и морфофункциональные изменения клеток крови (повышение сладжированности, нарушения формы, деструкция клеток); изменения реологического статуса крови; нарушение трофической, регуляторной и гемостатической функций крови — все это создает предпосылки не только для изме-

нения процессов нормального метаболизма в органах и тканях, но и к преждевременному старению организма [13].

А.А. Артеменко (2018) высказано предположение о том, что возникающие при старении организма процессы частичной адаптации и дезадаптации являются переходными биологическими процессами. Дезадаптация запускает свободнорадикальные реакции окисления и нарушает нейрогуморальную регуляцию функций, что закономерно приводит к снижению функциональной активности органов и метаболизма в клетках (соблюдается принцип лимитирования клеточного метаболизма) [2]. Автором показано, что при старении наблюдается прогрессирование нарушений в системе гомеостаза и изменение процессов метилирования ДНК. К типичным признакам старения, связанным с метаболизмом, относят: снижение уровня энергообеспечения, изменение всех регуляторных процессов (эндокринных, нервных и др.), снижение числа альвеол, нефронов, нервных и мышечных клеток и других структурных единиц, атрофия органов и тканей, новые регуляторные взаимодействия органов и систем [8]. По мнению В.Б. Бородулина, в организме функционируют регуляторы активности гем- и цинксодержащих ферментов (карбоангидразы, в первую очередь), которые способны переключать активность данных ферментов с роста на старение [4]. Ферменты, содержащие в своей структуре гем или атом цинка и фиксирующие на себе кислород, углекислый газ или их метаболиты, являются основными молекулярными механизмами, которые направляют метаболизм на рост, дифференциацию и старение. Автор утверждает, что развитие, дифференциация и разные темпы старения тканей организма определяются разной чувствительностью тканей к кислороду, углекислому газу или их метаболитам, концентрация которых в цитозоле клеток определяет сценарий развития, последующей гибели клеток и тканей.

Известно, что сбои в течении клеточных метаболических процессов или иммунных реакций сопровождаются продукцией цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода, которые, в свою очередь, вовлекаются в регуляцию физиологических состояний клетки, включая клеточную смерть. В ответ на различные воздействия, которые вызывают изменения метаболизма и влияют на выживаемость клеток, находящихся в условиях стресса, активируются сестрины. Сестрины относятся к семейству эволюционно-консервативных белков, кодиру-

ются у млекопитающих тремя высокомолекулярными генами (Sesn1, Sesn2, Sesn3). Активация сестринов способствует адаптации клеток к стрессу за счет регуляции антиоксидантного ответа и индукции аутофагии. На уровне организма указанные функции сестринов направлены на защиту организма, который находится в условиях выраженных физических нагрузок и умеренного стресса, а сниженная активность сестринов приводит к развитию возрастзависимых заболеваний, но продолжительная активация сестринов (например, под действием хронического стресса) также приводит к негативным последствиям для организма [7].

По мере старения человека возникающие гормональные изменения создают условия для развития висцерального ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии, субклинического воспаления, то есть патологических изменений, которые составляют основу метаболического синдрома [3, 15, 26]. В процессе старения человека увеличивается общая масса жира за счет его накопления в нежировых тканях. Инсулинорезистентность, вызванная внутриклеточной аккумуляцией триглицеридов, нередко сопряжена с развитием возрастзависимых заболеваний — атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа, рака, остеопороза, а также системным воспалением, липо- и глюкозотоксичностью [10, 39]. Накопление липидов — это общебиологическое явление, первоначально возникшее как адаптация к голодным периодам в жизни организма и, соответственно, возникавшему дефициту азотсодержащих нутриентов, а затем процесс накопления жировой ткани превратился в резерв, который был необходим для возобновления клеточных делений [17, 21]. Нарушения в энергетическом гомеостазе приводят к избыточному накоплению в организме жировой ткани, при этом возникшая инсулинорезистентность отмечается почти у половины людей с избыточной массой тела и практически у всех пациентов с ожирением [24, 26, 36]. Нарушения в энергетическом гомеостазе и возникающая инсулинорезистентность являются обязательными компонентами метаболического синдрома. Под энергетическим гомеостазом понимают сложные механизмы, отработанные в процессе эволюции, которые позволяют поддерживать равновесие между поступлением энергии извне и затратой энергии на мышечную работу, различные химические процессы жизнедеятельности. У больных с нарушенным энергетическим гомеостазом может регистрироваться повы-

шенное артериальное давление, нарушение обмена мочевой кислоты, атерогенный липидный спектр. В 2007 году Европейским обществом кардиологов совокупность метаболических факторов (абдоминальное ожирение, нарушение углеводного и липидного обменов), получивших название «метаболический синдром», была впервые включена в стратификацию факторов сердечно-сосудистого риска, а пациенты с такими метаболическими нарушениями были отнесены к группе высокого и очень высокого риска. В последние годы понятие метаболического синдрома было дополнено новыми характеристиками — гиперурикемия, гиперкоагуляция, гипофибринолиз, гиперлептинемия, гипертрофия левого желудочка, синдром поликистозных яичников, синдром ночного апноэ [5, 28, 37]. Была доказана роль дисфункции гипоталамических структур головного мозга, нейрогуморальной регуляции, вегетативной нервной системы и патологии эндотелия сосудов в формировании множественных метаболических нарушений [16, 29, 37]. Исходя из этиологической общности атеросклероза и стеатоза печени, в 2001 году экспертами Национального института здоровья США и в 2003 году Американской ассоциацией клинических эндокринологов был добавлен еще один критерий метаболического синдрома — неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [14, 20].

По мере старения человека проявляется большая степень метаболических нарушений, которые отмечаются при дислипидемии, микроальбуминемии, гипострогенемии, гиперлептинемии и гиперинсулинемии. Сочетание основных компонентов метаболического синдрома значительно увеличивает риск развития атеросклероза, сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти пожилых и старых пациентов по сравнению с подобными показателями в общей популяции. Частота метаболического синдрома у мужчин уменьшается с 75 лет, у женщин — после 90 лет [18].

Работами Е.В. Терешинной (2013) показано, что по мере старения человека изменяется уровень свободных жирных кислот в крови, что является следствием нарушенного гомеостаза субстратов энергии [19]. В этиологии возрастных нарушений липидного и углеводного обменов адаптация организма к измененному уровню свободных жирных кислот первична и проявляется аккумуляцией жирных кислот в клетках нежировых тканей. Этот процесс, по мнению автора, имеет разные патофизиологические механизмы, приводящие к различным типам нарушения обмена липидов, а также к

нормализации уровня триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови. Неблагоприятный вариант развития возникает в случае формирования метаболического симптомокомплекса с последующим развитием гиперинсулиемии, сахарного диабета 2-го типа, сочетающихся с увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови, что может быть обусловлено повышенной аккумуляцией жирных кислот в мышечной ткани или функциональной недостаточностью жировой ткани.

Различия в характере распределения энергетических субстратов глюкозы и жирных кислот в группе мужчин и женщин объясняются различными особенностями старения мужских и женских организмов, а также временем возникновения возрастзависимых заболеваний. У стареющих мужчин, по мнению Е.В. Терешинной (2013), чаще возникают повышенные уровни триглицеридов в сыворотке крови, ранняя манифестация гиперинсулиемии и сахарного диабета 2-го типа, отмечается более высокая летальность, чем у женщин того же возраста [18]. У стареющих женщин возрастные изменения липидного обмена в большей степени ассоциированы с метаболизмом холестерина, поэтому клинические проявления метаболического синдрома у таких людей менее агрессивны.

Возрастные нарушения гормональной регуляции у стареющих мужчин приводят к значительному снижению уровня тестостерона, повышению уровня эстрадиола и прогестерона. У женщин возрастные изменения гормональной регуляции приводят к снижению уровня эстрадиола и прогестерона, а после наступления менопаузы спектр липопротеинов плазмы крови изменяется в сторону большей атерогенности. С возрастом снижается клиренс в печени, поэтому все пищевые липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) успевают превратиться в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), которые остаются циркулировать в кровотоке. У здоровых людей лишь половина ЛПОНП превращается в ЛПНП. У людей с гиперхолестеринемией нарастает концентрация и время пребывания в плазме крови ЛПНП, увеличивается количество частиц ЛПНП, фильтрующихся в интиму артерий, где часть ЛПНП подвергается окислению и преобразованию в модифицированные частицы (м-ЛПНП). Некоторые м-ЛПНП вызывают образование новых антигенов и стимулируют их представление макрофагами [26, 33], что провоцирует воспаление и дальнейшее прогрессирование атеросклероза, т.е. в развитии и степени выраженности атеросклероза играют

роль половые гормоны, изменения скорости клиренса и обмена липопротеинов в печени, цитокинов и интегрины, продукция которых увеличивается в печени с возрастом. При старении человека в его печени отмечается снижение скорости реакции окисления, усиление перекисного окисления липидов, активации систем цитокинов. Большинство из этих процессов индуцируют большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции при атеросклерозе [12, 27, 34, 39]. Нарушенные соотношения липидных фракций могут быть атерогенными и антиатерогенными, первые преобладают у мужчин, вторые — у женщин, но в процессе старения эти половые отличия сглаживаются [22].

Е.В. Терешина (2013) обследовала 1739 пациентов в возрасте 45–100 лет и выявила три типа нарушений липидного обмена. К первому типу автор относит людей с нормальными показателями липидного спектра, которые составили большинство среди 90–100-летних. Второй тип нарушений липидного обмена характеризовался гиперхолестеринемией, но это состояние не было предиктором повышенной смертности в группе долгожителей, поскольку людей с гиперхолестеринемией было достаточно много в этой возрастной группе. Третий тип нарушений липидного спектра был выявлен у людей с повышенным уровнем триглицеридов в сыворотке крови, причем именно в этой группе отмечалась высокая смертность. У людей в возрасте 75 лет и старше частота дислипидемий [18] снижается от 81,0 до 36,4%, причем наиболее значительно уменьшается частота сочетанной дислипидемии (в 4 раза) и триглицеридемии (в 2 раза). При сочетанной дислипидемии увеличивается относительное содержание в сыворотке крови ЛПОНП и ЛПНП, при этом снижается частота повышения относительного количества ЛПОНП у людей после 75 лет. У мужчин 45 лет и старше снижается частота сочетанной дислипидемии, у женщин подобное снижение начинается после 75 лет. Частота гиперхолестеринемии у мужчин возрастает в период с 60 до 90 лет их жизни, у женщин — снижается в период с 45 до 75 лет. В старших возрастных группах частота изменений липидного обмена, связанных с нарушением метаболизма триглицеридов и возрастанием количества частиц ЛПОНП в сыворотке крови, значительно снижается после 75 лет как у мужчин, так и у женщин. К 45 годам нарушения в метаболизме триглицеридов [18] имели 45,2% женщин и 54,5% мужчин, а в возрасте после 90 лет сочетанная дислипидемия вооб-

ще не встречалась у мужчин, а частота триглицеридемии составляла всего 2,6%. Частота гиперхолестеринемии у женщин с возрастом снижалась незначительно, у мужчин — практически не изменялась. По мере старения организма липидный спектр оставался в пределах установленной нормы у 59,3% женщин старше 90 лет, среди мужчин той же возрастной группы — у 76,3%. Нарушения метаболизма триглицеридов наиболее агрессивно проявлялись у мужчин в возрасте 75–80 лет [18].

По данным И.М. Кириченко (2009), у гериатрических пациентов возраст является фактором, усугубляющим количественные и качественные характеристики атеросклеротических изменений в коронарном кровотоке, а возрастная группа 40–59 лет представляет особую группу риска с одинаковой вероятностью развития как однососудистых, так двух- и трехсосудистых атеросклеротических изменений коронарных артерий. По данным автора, у пожилых и старых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), не наблюдалось значительных изменений внутрисосудистой активации тромбоцитов и показателей липидного обмена, но повышалась способность организма сопротивляться окислительному стрессу. Пожилой и старый возраст меняет приоритетность факторов риска развития ИБС, а сочетание факторов риска определял характер поражения коронарных сосудов и результаты биохимических исследований в большей степени, чем один фактор риска сам по себе. При наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий пациенты 40–59 лет имели самую высокую частоту нарушений липидного спектра [11].

Особенностью течения кардиоваскулярных заболеваний у людей 90 лет и старше является более позднее их развитие (на 7–9-й декаде жизни), возникновение осложнений при развитии острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Была отмечена относительная легкость клинического течения ОИМ и ОНМК, протекавших на фоне нормальных показателей липидов крови и гиперфибриногенемии [1]. У старых людей (75–89 лет) гипохолестеринемия — прогностически неблагоприятный показатель смертности, но не по причине сердечно-сосудистых заболеваний, например, а по причине онкопатологии [33, 38], однако у долгожителей (90 лет и старше) не было обнаружено прямой связи уровня общего холестерина с развитием онкологических заболеваний [1]. У мужчин-долгожителей уровни мочевой кисло-

ты в крови были выше, чем у женщин-долгожителей, и они коррелировали с низким риском развития когнитивных нарушений и увеличением продолжительности жизни [31, 33]. Уровни фибриногена и гомоцистеина были одинаково высоки у долгожителей обоих полов [31]. У 100-летних людей выявлялось парадоксальное для их возраста гиперкоагуляционное состояние, которое коррелировало с долголетием и относительно хорошим здоровьем обследуемых [32]. Средний уровень фибриногена у долгожителей-мужчин был достоверно выше, чем у 80–89-летних мужчин. Уровень глюкозы крови долгожителей обоих полов был ниже, чем у людей в других возрастных группах, достоверные отличия выявлялись только у мужчин-долгожителей по сравнению с мужчинами 80–89 лет [1]. Таким образом, у большинства людей 90 лет и старше даже при наличии полиморбидности, регулярного приема лекарственных средств ряд биохимических показателей определялся в пределах нормальных значений, однако уровень общего холестерина, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, фибриногена и других показателей отличались от таковых, зарегистрированных у людей других возрастных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотелось бы отметить, что старение рассматривается не только как побочный продукт процессов обмена, поддерживающий нормальное функционирование физиологических функций и предотвращение накопления вредных мутаций, но и как стоимостный эквивалент, который придется заплатить организму за возможность размножения, причем в ущерб гомеостазу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиджанова Х.Г., Кауров Б.А., Артемьева О.В. Успехи геронтологии. 2010; 23(4): 611–20.
2. Артеменко А.А. Дезадаптивные нарушения функций при старении. Успехи геронтологии. 2018; 31(5): 696–706.
3. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Белоногов Л.И. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
4. Бородулин В.Б. Биохимические основы единой теории старения. Часть I. Основные положения. Успехи геронтологии. 2008; 21(4): 535–45.
5. Успенский Ю.П. и др. Метаболический синдром. Учебное пособие. СПб.: СПбГПМУ; 2020.
6. Голубева А.Г. Почему мы стареем и как? — один ответ на два вопроса. Успехи геронтологии. 2018; 31(4): 458–72.
7. Далина А.А., Ковалева И.Е., Буданов А.В. Сестрины — шлагбаум на путях от стресса к старению и болезням. Молекулярная биология. 2018; 52(6): 948–62.
8. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подкозлин А.А. Старение: механизмы и пути преодоления. М.; 1997.
9. Ещенко Н.Д. Энергетический обмен в головном мозге. Биохимия мозга. Под ред. И.П. Ашмарина. СПб.; 1999.
10. Ищенко И.О., Царакаев В.Б., Могилева А.С. и др. Роль микробиоты кишечника в патогенезе болезни Паркинсона. Russian Biomedical Research. 2021; 6(1): 31–40.
11. Кириченко И.М. Прогнозирование атеросклеротических изменений коронарных артерий у пациентов различных возрастных групп. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2009.
12. Лутай М.И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе. Укр. кардіол. журн. 2007; (5): 37–47.
13. Павлова Т.В., Башук В.В., Прошаев К.И., Башук И.П. Кровь как таргетная система процессов старения. Фундаментальные исследования. 2014; 7–5: 1010–15.
14. Сас Е.И. Состояние и коррекция углеводного обмена у больных неалкогольным стеатогепатозом и стеатогепатитом. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб.; 2007.
15. 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.
16. Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Фоминых Ю.А., Захаров Д.В. Актуальные проблемы метаболического синдрома и ассоциированных с ним клинических состояний. Дневник казанской медицинской школы. 2018; 3(21): 182–7.
17. Терешина Е.В., Иваненко С.И. Возрастное ожирение — наследие эволюционного прошлого (обзор). Биохимия. 2014; 79(7): 739–52.
18. Терешина Е.В., Плетнева О.П., Юрина Т.М. Метаболические нарушения у лиц пожилого и старческого возраста. Вестник РГМУ. 2013; 1: 18–22.
19. Терешина Е.В., Полетнева О.П., Осокина Н.Е. и др. Дислипидемии в старших возрастных группах: гендерные различия. Атеросклероз. 2013; 9(1): 14–20.
20. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; 2: 92–6.
21. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Ниязов Р.М. Метаболический синдром как проблема злободневной медицины и будущего человечества. Медицина: теория и практика. 2018; 3(1): 95.
22. Филиппов С.В., Ряднова И.Ю., Кветной И.М. Возрастная патология печени. Медицинский академический журнал. 2003; 3(3): 12–21.
23. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор; 2003.

24. Хорошина Л.П., Шабров А.В., Буйнов Л.Г. Голодание в детстве и ожирение у людей старших возрастных групп. *Педиатр.* 2017; 8(6): 56–61. DOI: 10.17816/PED8656-61.
25. Разумникова О.М. Закономерности старения мозга и способы активации его компенсаторных ресурсов. *Успехи физиол. наук.* 2015; 46: 3–16.
26. Шабров А.В., Бабенко А.Ю., Балукова Е.В. Метаболический синдром. Под ред. А.В. Шаброва. СПб.: СПбГПМУ; 2020: 59–66.
27. Bhakdi S., Torzewski M., Klouche M., Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, non-oxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol.* 1999; 19: 2348–54.
28. Despres J.P. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann. Med.* 2006; 38: 52–63.
29. Vancheri F., Longo G., Vancheri S. Coronary Microvascular Dysfunction *J Clin Med* 2020; 9(9): 2880.
30. Jibiki I., Kurokawa K., Matsuda H. et al. Widespread reduction of regional cerebral blood flow during hyperventilation-induced EEG slowing ('buildup'). Observation from subtraction of brain imaging with single photon emission computed tomography using technetium-99m hexamethyl-propyleneamine oxime. *Neuropsychobiology.* 1992; 42(3): 120–4.
31. Li J., Dong B.-R., Lin P. et al. Association of cognitive function with serum uric acid level among Chinese nonagenarians and centenarians. *Exp. Geront.* 2010; 45(5): 331–5.
32. Liuzzo G., Colussi C., Ginnetti F. et al. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NFkB in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes? *Eur. Heart. J.* 2001; 22(1.1): 372.
33. Mari D., Coppola R., Provenzano R. Hemostasis factors and aging. *Exp. Geront.* 2008; 43: 66–73.
34. Siasos G., Tousoulis D., Antoniadis C. L-Arginine, the substrate for NO synthesis: an alternative treatment for premature atherosclerosis? *Int J Cardiol* 2007; 116(3): 300–8.
35. Obrist W.D., Thompson H.K. Jr., Wang H.S., Wilkinson W.E. Regional cerebral blood flow estimated by 133 xenon inhalation. *Stroke. Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990; 2(4): 283–27.
36. Litwin M., Sladowska J., Fentoniewicz J. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic syndrome in children with primary hypertension. *Am J Hypertens.* 2007; 20(8): 875–82.
37. Boedtker E., Aalkjaer C. Intracellular pH in the Resistance Vasculature: Regulation and Functional Implications. *J Vasc Res.* 2012; 49: 479–96.
38. Schatz I.Z., Masaki K., Yano K. et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet.* 2001; 358: 351–5.
39. Zandbergen F., Plutzky J. PPAR α in atherosclerosis and inflammation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1771: 972–82.

REFERENCES

1. Alidzhanova Kh.G., Kaurov B.A., Artem'yeva O.V. *Uspekhi gerontologii.* [Advances in Gerontology]. 2010; 23(4): 611–20. (in Russian)
2. Artemenko A.A. *Dezadaptivnyye narusheniya funktsiy pri starenii.* [Maladaptive dysfunctions in aging]. *Uspekhi gerontologii.* 2018; 31(5): 696–706. (in Russian)
3. Baranovskiy A.Yu., Vorokhobina N.V., Belonogov L.I. i dr. *Ozhireniye (klinicheskiye ocherki).* [Obesity (clinical essays)]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ.; 2007. (in Russian)
4. Borodulin V.B. *Biokhimicheskiye osnovy yedinoi teorii stareniya.* [Biochemical foundations of the unified theory of aging]. Chast' I. Osnovnyye polozheniya. *Uspekhi gerontologii.* 2008; 21(4): 535–45. (in Russian)
5. Uspenskiy Yu.P. i dr. *Metabolicheskiy sindrom.* [Metabolic syndrome]. *Uchebnoye posobiye.* Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2020. (in Russian)
6. Golubeva A.G. *Pochemu my stareyem i kak? — odin otvet na dva voprosa.* [Why do we age and how? — one answer to two questions]. *Uspekhi gerontologii.* 2018; 31(4): 458–72. (in Russian)
7. Dalina A.A., Kovaleva I.Ye., Budanov A.V. *Sestri — shlagbaum na putyakh ot stressa k stareniyu i boleznyam.* [Sisters are a barrier on the way from stress to aging and disease]. *Molekulyarnaya biologiya.* 2018; 52(6): 948–62. (in Russian)
8. Dontsov V.I., Krut'ko V.N., Podkozlin A.A. *Starenie: mekhanizmy i puti preodoleniya.* [Aging: mechanisms and ways of overcoming]. Moskva; 1997. (in Russian)
9. Yeshchenko N.D. *Energeticheskiy obmen v golovnom mozge.* [Energy metabolism in the brain]. *Biokhimiya mozga.* Pod red. I.P. Ashmarina. Sankt-Peterburg; 1999. (in Russian)
10. Ishchenko I.O., Tsarakayev V.B., Mogileva A.S. i dr. *Rol' mikrobioty kishechnika v patogeneze bolezni Parkinsona.* [The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease]. *Russian Biomedical Research.* 2021; 6(1): 31–40. (in Russian)
11. Kirichenko I.M. *Prognozirovaniye ateroskleroticheskikh izmeneniy koronarnykh arteriy u patitsiyentov razlichnykh vozrastnykh grupp.* [Prediction of atherosclerotic changes in coronary arteries in patients of different age groups]. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2009. (in Russian)
12. Lutay M.I., Golikova I.P., Slobodskoy V.A. *Rol' disfunktsii endoteliya, vospaleniya i dislipidemii v aterogeneze.* [The role of endothelial dysfunction, inflammation and dyslipidemia in atherogenesis]. *Ukr. kardiolog. zhurn.* 2007; (5): 37–47. (in Russian)
13. Pavlova T.V., Bashuk V.V., Proshchayev K.I., Bashuk I.P. *Krov' kak targetnaya sistema protsessov stareniya.* [Blood as a target system of aging processes]. *Fundamental'nyye issledovaniya.* 2014; 7–5: 1010–15. (in Russian)

14. Sas Ye.I. Sostoyaniye i korrektsiya uglevodnogo obmena u bol'nykh nealkogol'nym steatogepatozom i steatogepatitom. [Status and correction of carbohydrate metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatosis and steatohepatitis]. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2007. (in Russian)
15. Tyrtova L.V., Parshina N.V., Skobeleva K.V. Geneticheskiye i epigeneticheskiye aspekty ozhireniya i metabolicheskogo sindroma, vozmozhnosti profilaktiki v detskom vozraste. [Genetic and epigenetic aspects of obesity and metabolic syndrome, the possibility of prevention in childhood]. *Pediatr.* 2013; 4(2): 3–11. DOI: 10.17816/PED423-11. (in Russian)
16. Uspenskiy Yu.P., Sousova Ya.V., Fominykh Yu.A., Zakharov D.V. Aktual'nyye problemy metabolicheskogo sindroma i assotsirovannykh s nim klinicheskikh sostoyaniy. [Actual problems of the metabolic syndrome and associated clinical conditions]. *Dnevnik kazanskiy meditsinskoy shkoly.* 2018; 3(21): 182–7. (in Russian)
17. Tereshina Ye.V., Ivanenko S.I. Vozrastnoye ozhireniye — naslediye evolyutsionnogo proshlogo (obzor). [Age-related obesity is a legacy of the evolutionary past (review)]. *Biokhimiya.* 2014; 79(7): 739–52. (in Russian)
18. Tereshina Ye.V., Pletneva O.P., Yurina T.M. Metabolicheskiye narusheniya u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. [Metabolic disorders in the elderly and senile age]. *Vestnik RGMU.* 2013; 1: 18–22. (in Russian)
19. Tereshina Ye.V., Poletneva O.P., Osokina N.Ye. i dr. Dislipidemii v starshikh vozrastnykh gruppakh: gendernyye razlichiya. [Dyslipidemia in older age groups: gender differences]. *Ateroskleroz.* 2013; 9(1): 14–20. (in Russian)
20. Tkachenko Ye.I., Uspenskiy Yu.P., Belousova L.N., Petrenko V.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni i metabolicheskiy sindrom: yedinstvo patogeneticheskikh mekhanizmov i podkhodov k lecheniyu. [Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: the unity of pathogenetic mechanisms and approaches to treatment]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2008; 2: 92–6. (in Russian)
21. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Ivanov S.V., Niyazov R.M. Metabolicheskiy sindrom kak problema zlobodnevnoy meditsiny i budushchego chelovechestva. [Metabolic syndrome as a problem of topical medicine and the future of mankind]. *Meditsina: teoriya i praktika.* 2018; 3(1): 95. (in Russian)
22. Filippov S.V., Ryadnova I.Yu., Kvetnoy I.M. Vozrastnaya patologiya pecheni. [Age-related pathology of the liver]. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal.* 2003; 3(3): 12–21. (in Russian)
23. Fokin V.F., Ponomareva N.V. Energeticheskaya fiziologiya mozga. [Energy physiology of the brain]. Moskva: Antidor Publ.; 2003. (in Russian)
24. Khoroshinina L.P., Shabrov A.V., Buynov L.G. Golodaniye v detstve i ozhireniye u lyudey starshikh vozrastnykh grupp. [Childhood starvation and obesity in older people]. *Pediatr.* 2017; 8(6): 56–61. DOI: 10.17816/PED8656-61. (in Russian)
25. Razumnikova O.M. Zakonomernosti stareniya mozga i sposoby aktivatsii yego kompensatornykh resursov. [Patterns of brain aging and ways to activate its compensatory resources]. *Uspekhi fiziol. nauk.* 2015; 46: 3–16. (in Russian)
26. Shabrov A.V., Babenko A.Yu., Balukova Ye.V. Metabolicheskiy sindrom. [Metabolic syndrome]. Pod red. A.V. Shabrova. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2020: 59–66. (in Russian)
27. Bhakdi S., Torzewski M., Klouche M., Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, non-oxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol.* 1999; 19: 2348–54.
28. Despres J.P. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann. Med.* 2006; 38: 52–63.
29. Vancheri F., Longo G., Vancheri S. Coronary Microvascular Dysfunction *J Clin Med* 2020; 9(9): 2880.
30. Jibiki I., Kurokawa K., Matsuda H. et al. Widespread reduction of regional cerebral blood flow during hyperventilation-induced EEG slowing ('buildup'). Observation from subtraction of brain imaging with single photon emission computed tomography using technetium-99m hexamethyl-propyleneamine oxime. *Neuropsychobiology.* 1992; 42(3): 120–4.
31. Li J., Dong B.-R., Lin P. et al. Association of cognitive function with serum uric acid level among Chinese nonagenarians and centenarians. *Exp. Geront.* 2010; 45(5): 331–5.
32. Liuzzo G., Colussi C., Ginnetti F. et al. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NFκB in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes? *Eur. Heart. J.* 2001; 22(1.1): 372.
33. Mari D., Coppola R., Provenzano R. Hemostasis factors and aging. *Exp. Geront.* 2008; 43: 66–73.
34. Siasos G., Tousoulis D., Antoniadis C. L-Arginine, the substrate for NO synthesis: an alternative treatment for premature atherosclerosis? *Int J Cardiol* 2007; 116(3): 300–8.
35. Obrist W.D., Thompson H.K. Jr., Wang H.S., Wilkinson W.E. Regional cerebral blood flow estimated by 133 xenon inhalation. *Stroke. Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990; 2(4): 283–27.
36. Litwin M., Sladowska J., Fntoniewicz J. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic syndrome in children with primary hypertension. *Am J Hypertens.* 2007; 20(8): 875–82.
37. Boedtker E. Aalkjaer C. Intracellular pH in the Resistance Vasculature: Regulation and Functional Implications. *J Vasc Res.* 2012; 49: 479–96.
38. Schatz I.Z., Masaki K., Yano K. et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet.* 2001; 358: 351–5.
39. Zandbergen F., Plutzky J. PPARα in atherosclerosis and inflammation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1771: 972–82.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ МАНИФЕСТАЦИИ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

© Александр Николаевич Богданов¹, Сергей Владимирович Волошин²,
Татьяна Германовна Кулибаба¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет.

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

² НИИ гематологии и трансфузиологии. 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Контактное лицо: Александр Николаевич Богданов — д.м.н., профессор кафедры последипломного медицинского образования. E-mail: anbmapo2008@yandex.ru ORCID: 0000-003-1964-3690

Поступила: 10.01.2022

Одобрена: 01.02.2022

Принята к печати: 01.03.2022

РЕЗЮМЕ. Целиакия во многих случаях характеризуется внекишечными проявлениями, из которых наиболее часто встречаются гематологические манифестации. В обзоре представлен анализ литературы о частоте и диагностике у больных целиакией анемий вследствие дефицита железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, тромботических и геморрагических осложнений, дефицита иммуноглобулина А, лимфом и другой гематологической патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: целиакия; гематологические манифестации; дефицит железа; геморрагические и тромботические осложнения; дефицит иммуноглобулина А; лимфомы.

HEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS IN CELIAC DISEASE

© Alexander N. Bogdanov¹, Sergey V. Voloshin², Tatiana G. Kulibaba¹

¹ Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

² Research Institute of Hematology and Transfusiology. 191024, Saint-Petersburg, st. 2nd Soviet, 16

Contact information: Alexander N. Bogdanov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Postgraduate Medical Education. E-mail: anbmapo2008@yandex.ru ORCID: 0000-003-1964-3690

Received: 10.01.2022

Revised: 01.02.2022

Accepted: 01.03.2022

SUMMARY. Celiac disease in many cases characterized as extraintestinal manifestations, of which most often hematological manifestation occur. The review presents an analysis of literature about frequency and diagnosis in celiac patient's anemias due to iron deficiency, vitamin В₁₂ and folate deficiency, thrombotic and hemorrhagic complications, immunoglobulin A deficiency, lymphomas and other hematological pathology.

KEY WORDS: celiac disease; hematological manifestation; iron deficiency; thrombotic and hemorrhagic complications; immunoglobulin A deficiency; lymphomas.

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия — аутоиммунное заболевание, которое характеризуется специфическим серологическим и гистологическим профилем и обусловлено употреблением в пищу глютена у генетически предрасположенных лиц (носителей гаплотипа DQ2/DQ8), что приводит к зависимому от глютена воспалению тонкой кишки, проявляющемуся атрофией ворсинок

и гиперплазией крипт [1]. Частота заболевания в популяции составляет около 1%, наибольшая распространенность наблюдается в Северной Европе [2].

Типичная клиническая картина с синдромом мальабсорбции обычно встречается у детей, у взрослых пациентов нередко преобладают внекишечные проявления, прежде всего — изменения системы крови, которые могут быть единственным проявлением за-

болевания [3]. Обычно развиваются анемии вследствие дефицита железа, но возможны и другие гематологические манифестации целиакии: В₁₂-дефицитная, фолиеводефицитная и апластическая анемии, тромбоцитоз, тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения, геморрагические и тромботические осложнения, гипоспленизм, дефицит иммуноглобулина А, лимфомы [4–6].

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА

Дефицит железа (ДЖ) имеется более чем у двух миллиардов человек и даже при отсутствии анемии негативно влияет на здоровье, качество жизни, заболеваемость и летальность [7]. При наличии анемии ДЖ может проявляться железодефицитной анемией (ЖДА), анемией хронических заболеваний (АХВЗ) и их сочетанием [8].

Данные о частоте ЖДА у больных целиакией варьируют от 2,3 до 82% в зависимости от методов диагностики (серологические тесты или биопсия тонкой кишки), наличия симптомов анемии, поражения желудочно-кишечного тракта и географического региона [6, 9]. По данным метаанализа, в котором были проанализированы результаты 18 исследований 2998 пациентов из 6 стран, частота целиакии, подтвержденной биопсией, у больных ЖДА составила 3,2%, причем в 8 исследованиях целиакия выявлялась у 5,5% пациентов с ЖДА [10]. Частота целиакии при ДЖ без анемии также выше, чем в популяции [11].

Причины ДЖ при целиакии: 1) мальабсорбция железа; 2) инфекция *Helicobacter pylori*; 3) хроническое воспаление; 4) кровопотери [6].

Основным местом всасывания железа является двенадцатиперстная кишка, поэтому при целиакии, особенно с поражением двенадцатиперстной кишки, развивается мальабсорбция железа [12, 13]. Тяжесть мальабсорбции железа в значительной степени связана со степенью атрофии ворсинок тонкой кишки. Это подтверждается тем, что при ультракороткой целиакии, ограниченной луковицей двенадцатиперстной кишки, концентрация ферритина выше, чем при распространенной целиакии [14, 15]. В любом случае, при тяжелой целиакии концентрация гемоглобина и ферритина достоверно ниже, чем при более легкой форме заболевания [16].

Вероятная роль *Helicobacter pylori* в гомеостазе запасов железа обуславливает взаимосвязь этой инфекции с развитием ЖДА [17] и

влияние эрадикационной терапии на увеличение концентрации гемоглобина и улучшение показателей феррокинетики [18]. Необходимо отметить, что мнение о влиянии инфицирования *Helicobacter pylori* на развитие ЖДА и положительной роли эрадикации инфекции разделяют не все авторы [19, 20].

Системное воспаление с повышением уровня провоспалительных цитокинов в сыроворотке крови редко возникает при целиакии, однако глиадин может способствовать активации мононуклеаров слизистой оболочки *lamina propria* кишечника с последующей локальной гиперпродукцией цитокинов, повышением концентрации ферритина и увеличением СОЭ [21].

Кровопотеря вследствие воспаления и эрозий слизистой оболочки кишечника приводит к развитию ЖДА [13]. Особенно характерно это при отсутствии ответа на безглютеновую диету (рефрактерная целиакия) или в сочетании целиакии с воспалительным заболеванием кишечника [22, 23].

Диагностика ДЖ. Клинические симптомы ЖДА и АХВЗ обычно неспецифичны, поэтому основой диагностики ДЖ и дифференциальной диагностики ЖДА и АХВЗ являются лабораторные исследования, прежде всего — исследования феррокинетики. Снижение уровня ферритина <30 нг/мл свидетельствует об абсолютном дефиците железа (т.е. ЖДА) независимо от других параметров феррокинетики [24, 25]. При концентрации ферритина от 30 до 100 нг/мл в сочетании со снижением сатурации трансферрина <20% и/или концентрацией СРБ >5 мг/л также диагностируется ЖДА, при уровне ферритина >100 нг/мл в сочетании с сатурацией трансферрина <20% и/или СРБ >5 мг/л — АХВЗ [24, 25].

Вопросы диагностики сочетания ЖДА и АХВЗ не решены. Концентрация растворимого рецептора трансферрина не зависит от белков острой фазы и имеет высокую чувствительность при ЖДА [26]. Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХВЗ предложен ферритиновый индекс: отношение растворимого рецептора трансферрина к десятичному логарифму ферритина. При ферритиновом индексе ниже 1 диагностируется АХВЗ, более 2 — сочетание ЖДА и АХВЗ [8]. Определение растворимого рецептора трансферрина и ферритинового индекса не стандартизировано, поэтому эти показатели оцениваются индивидуально в зависимости от используемого метода [27].

При исследовании корреляции уровня ферритина и железа в костном мозге установлено, что при дефиците железа в костном мозге концентрация ферритина обычно ≤ 200 нг/мл [28]. Таким образом, препараты железа при ДЖ показаны при уровне ферритина ≤ 200 нг/мл [29].

Лечение ДЖ при целиакии. Безглютеновая диета обычно приводит к исчезновению клинических и серологических признаков заболевания, восстановлению нормальной гистологической картины слизистой оболочки кишечника и купированию осложнений, в том числе анемии, обусловленной не только ДЖ, но и дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты [13]. У части больных анемия сохраняется, что может быть обусловлено недостаточной приверженностью к безглютеновой диете и рефрактерной целиакией, которая чаще возникает при распространенном поражении тонкой кишки [30, 31]. Возможны и другие причины ДЖ, прежде всего, оккультные кровопотери, что требует проведения фиброгастродуоденоскопии, колоноскопии [30], в ряде случаев — капсульной эндоскопии [32].

При необходимости ферротерапии выбор препаратов железа (пероральное или парентеральное) определяется степенью анемии, тяжестью гистологической картины, наличием сопутствующего воспалительного заболевания кишечника, приверженностью к безглютеновой диете, переносимостью и эффективностью пероральных препаратов железа [6]. Препараты железа для приема внутрь показаны при концентрации гемоглобина >100 г/л, отсутствии отчетливых клинических симптомов анемии, выраженной атрофии ворсинок и снижении качества жизни пациентов; во всех других случаях показано назначение парентерального железа [6].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА B_{12} И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

При целиакии часто возникает дефицит витамина B_{12} , в том числе тяжелой степени, основной причиной которого является мальабсорбция в тонкой кишке [33], реже — снижение pH в желудке, уменьшение активности внутреннего фактора, потребление кобаламина из-за избыточного бактериального роста, дисфункция дистального отдела тонкой кишки [13]. Частота дефицита витамина B_{12} при целиакии варьирует от 8 до 41% [34, 35].

Всасывание фолиевой кислоты происходит в основном в тощей кишке, поэтому больные целиакией имеют повышенный риск развития

дефицита фолиевой кислоты, частота которого может достигать 20–30% [36].

Дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты приводит к развитию макроцитарной гиперхромной анемии, нередко выявляется панцитопения. Основа диагностики B_{12} -дефицитной анемии — снижение концентрации кобаламина, при дефиците фолиевой кислоты выявляется снижение ее уровня в эритроцитах (концентрация в сыворотке менее значима), важным дополнительным диагностическим критерием при дефиците обоих микроэлементов является повышение концентрации гомоцистеина, при дефиците витамина B_{12} выявляется также повышение уровня метилмалоновой кислоты [13, 37]. Лечение дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты при целиакии проводится по общепринятым стандартам.

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Апластическая анемия (АА) при целиакии описана как у детей, так и у взрослых [38, 39]. Причиной может быть сходный патофизиологический механизм с участием аутореактивных Т-лимфоцитов [39]. Лабораторным признаком АА является панцитопения, в этом случае необходимо проведение трепанобиопсии костного мозга [13]. Имеются описания эффекта безглютеновой диеты и трансфузий компонентов крови при панцитопении у больных целиакией [40], но чаще при подтвержденном диагнозе АА эффективны общепринятые методы лечения: антилимфоцитарный глобулин и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [39, 41].

ТРОМБОЦИТОЗ И ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Причинами тромбоцитоза при целиакии могут быть хроническое воспаление, дефицит железа и гипоспленизм [4]. Описан гипертромбоцитоз с повышением количества тромбоцитов свыше 1700×10^9 /л у пациентки с целиакией и ЖДА с обратным развитием тромбоцитоза после нормализации концентрации гемоглобина и ферритина [42].

Тромбоцитопения у больных целиакией чаще встречается у детей и обычно имеет аутоиммунный патогенез [43]. Течение аутоиммунной тромбоцитопении может быть острым и хроническим, степень тромбоцитопении — крайне тяжелой (до $1-5 \times 10^9$ /л), длительность — от 1 месяца до 4 лет [43]. Возможно сочетание тромбоцитопении с ке-

ратоконъюнктивитом и хориоидитом, что подтверждает аутоиммунную гипотезу [44, 45].

Тактика лечения при тромбоцитозе и тромбоцитопении у больных целиакией в связи с редкостью данных проявлений не разработана, описаны случаи нормализации количества тромбоцитов на безглютеновой диете [43].

ЛЕЙКОПЕНИЯ И НЕЙТРОПЕНИЯ

Лейкопения при целиакии встречается редко, прежде всего, у детей [46], может быть обусловлена дефицитом фолиевой кислоты или меди и в ряде случаев купируется при назначении безглютеновой диеты [4].

При анализе 1729 взрослых пациентов с целиакией в клинике Мэйо нейтропения была выявлена у 21 человека (1,2%), у 3 был агранулоцитоз (нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$), сопровождавшийся рецидивирующими инфекциями и потребовавший назначения колонизирующих факторов в двух случаях, увеличение количества нейтрофилов при безглютеновой диете достигнуто лишь у 5 человек [47].

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Геморрагические и тромботические осложнения при целиакии возникают реже, чем анемия, но в ряде случаев влияют на прогноз заболевания.

Геморрагические осложнения могут развиваться, прежде всего, при целиачном кризе — редком и опасном для жизни осложнении целиакии, которое характеризуется диареей, дегидратацией, а также коагулопатией вследствие мальабсорбции витамина К в тонкой кишке [48] и нарушения активации К-зависимых факторов свертывания: II, VII, IX и X [49]. Лечение включает безглютеновую диету, коррекцию водно-электролитного баланса и внутривенное введение препаратов витамина К [48]. При целиакии возможны и другие геморрагические осложнения: подкожные кровоизлияния, кровотечения различной локализации (носовые, желудочно-кишечные, легочные, из мочевыводящих путей), а также легочный гемосидероз [50].

Целиакия может манифестировать тромбозами, чаще венозными (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, церебральный и интраабдоминальный тромбоз), артериальные тромбозы развиваются значительно реже [51, 52]. Вероятными патогенетическими механизмами тромботических осложнений

являются гипергомоцистеинемия, дефицит антикоагулянтных протеинов С или S, высокие титры антифосфолипидных антител и врожденные аномалии тромбоцитов [53, 54].

ГИПОСПЛЕНИЗМ

Гипоспленизм — гиподисфункция селезенки различного генеза, которая сопровождается увеличением риска инфекционных осложнений [55]. Лабораторными признаками гипоспленизма являются обнаружение в эритроцитах телец Жолли, акантоцитов и мишевидных эритроцитов [4]. Гипоспленизм при целиакии повышает риск инфекционных осложнений, вызванных инкапсулированными бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) и пневмококком [4, 56], в связи с чем рекомендуется иммунизация против этих бактерий [57].

ДЕФИЦИТ ИММУНОГЛОБУЛИНА А

Селективный дефицит IgA — наиболее частый первичный иммунодефицит [58] и нередко ассоциируется с целиакией: у 2–3% больных выявляется дефицит IgA, у 8% пациентов с дефицитом IgA имеется целиакия [4]. Это может затруднить диагностику целиакии, поскольку ее основными серологическими маркерами являются аутоантитела класса IgA [59].

При дефиците IgA повышается риск развития инфекций дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, аллергических и аутоиммунных заболеваний, в том числе аутоиммунной гемолитической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, сахарного диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, аутоиммунного тиреоидита [60]. Кроме того, увеличивается риск развития анафилактических трансфузионных реакций, которые могут быть опасными для жизни, особенно при наличии у больного антител к IgA [61].

ЛИМФОМЫ

Отсроченная диагностика целиакии повышает риск злокачественных опухолей, особенно Т-клеточных неходжкинских лимфом кишечника, вероятность развития которых в 6–9 раз выше, чем в общей популяции [62].

Лимфоме кишечника обычно предшествует рефрактерная целиакия (РЦ), на долю которой приходится 1–1,5% случаев целиакии [1].

При этом РЦ 2-го типа, характеризующаяся клональной пролиферацией в интраэпителиальных лимфоцитах поверхностных CD3⁺ и цитоплазматических CD3⁺ и моноклональной реарранжировкой гамма-цепи Т-клеточных рецепторов, трансформируется в лимфому в 33–52% случаев в течение 5 лет после диагностики целиакии, РЦ 1-го типа (с нормальным иммунофенотипом CD3⁺CD8⁺) — в 14% [63].

Лечение включает химиотерапию (высокие дозы ифосфамида, эпирубицина и этопозида) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток [1]. При повышенной экспрессии опухолевыми клетками CD30 (>80% случаев лимфом кишечника) возможно использование биологической терапии анти-CD30 антителами в сочетании с монометилауристатином (брентуксимаб ведотин) или полихимиотерапии (циклофосфамид, доксорубин, преднизолон) с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток [63].

Установлено также, что рецептор НКp46, экспрессируемый лимфоцитами, может быть биомаркером и возможной терапевтической мишенью при гастроинтестинальных Т-клеточных лимфомах, т.е. РЦ 2-го типа и Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения системы крови при целиакии встречаются чаще других экстрагастральных проявлений и могут быть единственным симптомом заболевания. Чаще всего встречаются анемии, обусловленные дефицитом железа, поэтому необходимо проводить исследования феррокинетики при установленном диагнозе целиакии и скрининг на наличие целиакии при железодефицитной анемии неясного генеза или рефрактерности к пероральным препаратам железа. При целиакии возможно также развитие других гематологических манифестаций, из которых наибольшее клиническое значение имеют селективный дефицит иммуноглобулина А и Т-клеточные лимфомы тонкой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caio G., Volta U., Sapone A. et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019; 17: 142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z.
2. Singh P., Arora A., Strand T.A. et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16: 823–36.
3. Catal F., Topal E., Ermistekin H. et al. The hematologic manifestations of pediatric celiac disease at the time of diagnosis and efficiency of gluten free diet. *Turk. J. Med. Sci.* 2015; 45: 663–7.
4. Halfdanarson T.R., Litzow M.R., Murray J.A. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood.* 2007; 109(2): 412–21.
5. Balaban D.V., Popp A., Radu F.I., Jinga M. Hematologic manifestations in celiac disease — a practical review. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(7): 373. DOI: 10.3390/medicina55070373.
6. Montoro-Huguet M.A., Santolaria-Piedrafita S., Cañamares-Orbis P., García-Erce J.A. Iron deficiency in celiac disease: prevalence, health impact, and clinical management. *Nutrients.* 2021; 13(10): 34–7. DOI: 10.3390/nu13103437.
7. Chaparro C.M., Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019; 1450(1): 15–31.
8. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr.* 2016; 166(13): 411–23.
9. Talarico V., Giancotti L., Mazza G.A. et al. Iron deficiency anemia in celiac disease. *Nutrients.* 2021; 13(5): 1695. DOI: 10.3390/nu13051695.
10. Mahadev S., Laszkowska M., Sundström J. et al. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia — a systematic review with meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018; 155(2): 374–82.
11. Abdalla A., Saifullah S.M., Osman M. et al. Prevalence of occult celiac disease in females with iron deficiency in the United States: An NHANES analysis. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2017; 14: 347–50.
12. Freeman H.J. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(31): 9233–8.
13. Martín-Masot R., Nestares M.T., Diaz-Castro J. et al. Multifactorial etiology of anemia in celiac disease and effect of gluten-free diet: a comprehensive review. *Nutrients.* 2019; 11: 2557. DOI: 10.3390/nu11112557.
14. Balaban D.V., Popp A., Beata A. et al. Diagnostic accuracy of red blood cell distribution width-to-lymphocyte ratio for celiac disease. *Rev. Romana Med. Lab.* 2018; 26: 45–50.
15. Mooney P.D., Kurien M., Evans K.E. et al. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1125–34.
16. Berry N., Basha J., Varma N. et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: a prospective study from India. *JGH Open.* 2018; 2: 196–200.
17. Santambrogio E., Orsucci L. *Helicobacter pylori* and hematological disorders. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2019; 65: 204–13.
18. Sapmaz F., Başığit S., Kalkan İ.H. et al. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on serum hepcidin-25 level and iron parameters in patients with iron

- deficiency anemia. *Wien KlinWochenschr.* 2016; 128: 335–40.
19. Tseng D.S., Li D., Cholleti S.M. et al. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on unexplained iron deficiency anemia. *Perm J.* 2019; 23: 18–195. DOI: 10.7812/TPP/18-195.
 20. John J., Baltodano J.D., Mehta N. et al. Unexplained iron deficiency anemia: does *Helicobacter pylori* have a role to play? *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2018; 6(3): 215–20. DOI: 10.1093/gastro/goy001.
 21. Harper J., Holleran S., Ramakrishnan R. et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 996–1000.
 22. Eigner W., Bashir K., Primas C. et al. Dynamics of occurrence of refractory coeliac disease and associated complications over 25 years. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 45: 364–72.
 23. Pinto-Sanchez M.I., Seiler C.L., Santesso N. et al. Association between inflammatory bowel diseases and celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159: 884–903.
 24. Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am. J. Hematol.* 2017; 92: 1068–78.
 25. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial iron: a new generation iron for improving oral supplementation. *Pharmaceuticals.* 2018; 11(4): 97. DOI: 10.3390/ph11040097.
 26. Infusino I., Braga F., Dolci A., Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol.* 2012; 138: 642–9.
 27. Ginzburg Y.Z. New diagnostic tools for delineating iron status. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019; 2019: 327–36. DOI: 10.1182/hematology.2019000035.
 28. Garcia-Casal M.N., Pasricha S.R., Martinez R.X. et al. Are current serum and plasma ferritin cut-offs for iron deficiency and overload accurate and reflecting iron status? A systematic review. *Arch Med Res.* 2018; 49(6): 405–17.
 29. Fertrin K.Y. Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020; 2020(1): 478–86.
 30. Stefanelli G., Viscido A., Longo S. et al. Persistent iron deficiency anemia in patients with celiac disease despite a gluten-free diet. *Nutrients.* 2020; 12(8): 2176. DOI: 10.3390/nul2082176.
 31. Branchi F., Locatelli M., Tomba C. et al. Enteroscopy and radiology for the management of celiac disease complications: time for a pragmatic roadmap. *Dig. Liver Dis.* 2016; 48: 578–86.
 32. Chetcuti Zammit S., Sanders D.S., Sidhu R. Capsule endoscopy for patients with coeliac disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 12: 779–90.
 33. Socha D.S., DeSouza S.I., Flagg A. et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2020; 87(3): 153–64.
 34. García-Manzanares Á., Lucendo A.J. Review: Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr.Clin. Pract.* 2011; 26: 163–73.
 35. Dahele A., Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(3): 745–50.
 36. Wierdsma N., van Bokhorst, van der Schueren M. et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients.* 2013; 5: 3975–92.
 37. Klee G.G. Cobalamin and folate evaluation: Measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B (12) and folate. *Clin. Chem.* 2000; 46: 1277–83.
 38. Irfan O., Mahmood S., Nand H., Billoo G. Celiac disease associated with aplastic anemia in a 6-year-old girl: A case report and review of the literature. *J. Med. Case Rep.* 2018; 12: 16. DOI: 10.1186/s13256-017-1527-5.
 39. Grey-Davies E., Hows J.M., Marsh J.C. Aplastic anaemia in association with coeliac disease: A series of three cases. *Br. J. Haematol.* 2008; 143: 258–60.
 40. Basu A., Ray Y., Bowmik P. et al. Rare association of coeliac disease with aplastic anaemia: report of a case from India. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014; 30 (Suppl 1): 208–11.
 41. Salmeron G., Patey N., De Latour R.P. et al. Coeliac disease and aplastic anaemia: A specific entity? *Br. J. Haematol.* 2009; 146: 122–4.
 42. Voig W., Jordan K., Sippel C. et al. Severe thrombocytosis and anemia associated with celiac disease in a young female patient: a case report. *J Med Case Reports.* 2008; 2: 96. DOI: 10.1186/1752-1947-2-96.
 43. Sarbay H., Kocamaz H., Akin M., Ozhan B. Investigation of celiac disease followed by immune thrombocytopenic purpura diagnosis in patients and comparison with literature. *North Clin Istanbul.* 2017; 4(2): 160–4.
 44. Eliakim R., Heyman S., Kornberg A. Celiac disease and keratoconjunctivitis: occurrence with thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med.* 1982; 142: 1037.
 45. Mulder C.J., Pena A.S., Jansen J., Oosterhuis J.A. Celiac disease and geographic (serpiginous) choroidopathy with occurrence of thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med.* 1983; 143: 842.
 46. Fisgin T., Yarali N., Duru F. et al. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. *Acta Haematol.* 2004; 111: 211–4.
 47. Litzow M.R., Go R.S., Vijayvargiya P. et al. Incidence and outcomes of neutropenia in patients with celiac disease — a consecutive analysis of 1729 patients. *Blood.* 2015; 126(3): 1013.

48. Gonzalez J.J., Elgamal M., Mishra S. et al. Severe coagulopathy as a rare feature of celiac crisis in a patient previously diagnosed with celiac disease. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 290–3.
49. Chen C.S., Cumbler E.U., Triebeling A.T. Coagulopathy due to celiac disease presenting as intramuscular hemorrhage. *J Gen Intern Med.* 2007; 22(11):1608–12.
50. Dima A., Jurcut C., Manolache A. et al. Hemorrhagic events in adult celiac disease patients. Case report and review of the literature. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* 2018; 27: 93–9.
51. Baydoun A., Maakaron J.E., Halawi H. et al. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47: 1401–11.
52. Ciaccio E.J., Lewis S.K., Biviano A. et al. Cardiovascular involvement in celiac disease. *World J. Cardiol.* 2017; 9: 652–66.
53. Lerner A., Blank M. Hypercoagulability in celiac disease — An update. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 1138–41.
54. Laine O., Pitkanen K., Lindfors K. et al. Elevated serum antiphospholipid antibodies in adults with celiac disease. *Dig. Liver Dis.* 2018; 50: 457–61.
55. Di Sabatino A., Brunett L., Maffè G.C. et al. Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease? *World J Gastroenterol.* 2013; 19(15): 2313–8.
56. Thomas H.J., Wotton C.J., Yeates D. et al. Pneumococcal infection in patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20: 624–8.
57. Canova C., Ludvigsson J., Baldo V. et al. Risk of bacterial pneumonia and pneumococcal infection in youths with celiac disease — A population-based study. *Dig. Liver Dis.* 2019. DOI: 10.1016/j.dld.2019.02.010.
58. Swain S., Selmi C., M. Gershwin E., Teuber S.S. The clinical implications of selective IgA deficiency. *J Transl Autoimmun.* 2019; 2: 100025. DOI: 10.1016/j.jtauto.2019.100025.
59. Lebowitz B., Sanders D.S., Green P.H.R. Coeliac disease. *The Lancet.* 2018; 391(10115): 70–81.
60. Yazdani R., Azizi G., Abolhassani H., Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scandinavian Journal of Immunology.* 2017; 85(1): 3–12. DOI: 10.1111/sji.12499.
61. Vassallo R.R. Review: IgA anaphylactic transfusion reactions, part I: laboratory diagnosis, incidence, and supply of IgA-deficient products. *Immunohematol.* 2004; 20: 226–33.
62. Silano M., Volta U., Mecchia A.M. et al. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol.* 2007; 7: 8. DOI: 10.1186/1471-230X-7-8.
63. Malamut G., Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015; 29: 451–8. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.005.
64. Cheminant M., Bruneau J., Malamut G. et al. NKp46 is a diagnostic biomarker and may be a therapeutic target

in gastrointestinal T-cell lymphoproliferative diseases: a CELAC study. *Gut.* 2018; 68(8): 1396–1405.

REFERENCES

1. Caio G., Volta U., Sapone A. et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019; 17: 142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z.
2. Singh P., Arora A., Strand T.A. et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16: 823–36.
3. Catal F., Topal E., Ermistekin H. et al. The hematologic manifestations of pediatric celiac disease at the time of diagnosis and efficiency of gluten free diet. *Turk. J. Med. Sci.* 2015; 45: 663–7.
4. Halfdanarson T.R., Litzow M.R., Murray J.A. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood.* 2007; 109(2): 412–21.
5. Balaban D.V., Popp A., Radu F.I., Jinga M. Hematologic manifestations in celiac disease — a practical review. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(7): 373. DOI: 10.3390/medicina55070373.
6. Montoro-Huguet M.A., Santolaria-Piedrafita S., Cañamares-Orbis P., García-Erce J.A. Iron deficiency in celiac disease: prevalence, health impact, and clinical management. *Nutrients.* 2021; 13(10): 34–7. DOI: 10.3390/nu13103437.
7. Chaparro C.M., Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019; 1450(1): 15–31.
8. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr.* 2016; 166(13): 411–23.
9. Talarico V., Giancotti L., Mazza G.A. et al. Iron deficiency anemia in celiac disease. *Nutrients.* 2021; 13(5): 1695. DOI: 10.3390/nu13051695.
10. Mahadev S., Laszkowska M., Sundström J. et al. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia — a systematic review with meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018; 155(2): 374–82.
11. Abdalla A., Saifullah S.M., Osman M. et al. Prevalence of occult celiac disease in females with iron deficiency in the United States: An NHANES analysis. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2017; 14: 347–50.
12. Freeman H.J. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(31): 9233–8.
13. Martín-Masot R., Nestares M.T., Diaz-Castro J. et al. Multifactorial etiology of anemia in celiac disease and effect of gluten-free diet: a comprehensive review. *Nutrients.* 2019; 11: 2557. DOI: 10.3390/nu1112557.
14. Balaban D.V., Popp A., Beata A. et al. Diagnostic accuracy of red blood cell distribution width-to-lymphocyte ratio for celiac disease. *Rev. Romana Med. Lab.* 2018; 26: 45–50.

15. Mooney P.D., Kurien M., Evans K.E. et al. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1125–34.
16. Berry N., Basha J., Varma N. et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: a prospective study from India. *JGH Open*. 2018; 2: 196–200.
17. Santambrogio E., Orsucci L. *Helicobacter pylori* and hematological disorders. *Minerva Gastroenterol. Dietol*. 2019; 65: 204–13.
18. Sapmaz F., Başyigit S., Kalkan İ.H. et al. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on serum hepcidin-25 level and iron parameters in patients with iron deficiency anemia. *Wien KlinWochenschr*. 2016; 128: 335–40.
19. Tseng D.S., Li D., Cholleti S.M. et al. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on unexplained iron deficiency anemia. *Perm J*. 2019; 23: 18–195. DOI: 10.7812/TPP/18-195.
20. John J., Baltodano J.D., Mehta N. et al. Unexplained iron deficiency anemia: does *Helicobacter pylori* have a role to play? *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018; 6(3): 215–20. DOI: 10.1093/gastro/goy001.
21. Harper J., Holleran S., Ramakrishnan R. et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am. J. Hematol*. 2007; 82: 996–1000.
22. Eigner W., Bashir K., Primas C. et al. Dynamics of occurrence of refractory coeliac disease and associated complications over 25 years. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2017; 45: 364–72.
23. Pinto-Sanchez M.I., Seiler C.L., Santesso N. et al. Association between inflammatory bowel diseases and celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020; 159: 884–903.
24. Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A. et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am. J. Hematol*. 2017; 92: 1068–78.
25. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial iron: a new generation iron for improving oral supplementation. *Pharmaceuticals*. 2018; 11(4): 97. DOI: 10.3390/ph11040097.
26. Infusino I., Braga F., Dolci A., Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol*. 2012; 138: 642–9.
27. Ginzburg Y.Z. New diagnostic tools for delineating iron status. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019; 2019: 327–36. DOI: 10.1182/hematology.2019000035.
28. Garcia-Casal M.N., Pasricha S-R., Martinez R.X. et al. Are current serum and plasma ferritin cut-offs for iron deficiency and overload accurate and reflecting iron status? A systematic review. *Arch Med Res*. 2018; 49(6): 405–17.
29. Fertrin K.Y. Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020; 2020(1): 478–86.
30. Stefanelli G., Viscido A., Longo S. et al. Persistent iron deficiency anemia in patients with celiac disease despite a gluten-free diet. *Nutrients*. 2020; 12(8): 2176. DOI: 10.3390/nu12082176.
31. Branchi F., Locatelli M., Tomba C. et al. Enteroscopy and radiology for the management of celiac disease complications: time for a pragmatic roadmap. *Dig. Liver Dis*. 2016; 48: 578–86.
32. Chetcuti Zammit S., Sanders D.S., Sidhu R. Capsule endoscopy for patients with coeliac disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 12: 779–90.
33. Socha D.S., DeSouza S.I., Flagg A. et al. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020; 87(3): 153–64.
34. García-Manzanares Á., Lucendo A.J. Review: Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr.Clin. Pract*. 2011; 26: 163–73.
35. Dahele A., Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(3): 745–50.
36. Wierdsma N., van Bokhorst, van der Schueren M. et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. 2013; 5: 3975–92.
37. Klee G.G. Cobalamin and folate evaluation: Measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B (12) and folate. *Clin. Chem*. 2000; 46: 1277–83.
38. Irfan O., Mahmood S., Nand H., Billoo G. Celiac disease associated with aplastic anemia in a 6-year-old girl: A case report and review of the literature. *J. Med. Case Rep*. 2018; 12: 16. DOI: 10.1186/s13256-017-1527-5.
39. Grey-Davies E., Hows J.M., Marsh J.C. Aplastic anaemia in association with coeliac disease: A series of three cases. *Br. J. Haematol*. 2008; 143: 258–60.
40. Basu A., Ray Y., Bowmik P. et al. Rare association of coeliac disease with aplastic anaemia: report of a case from India. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014; 30 (Suppl 1): 208–11.
41. Salmeron G., Patey N., De Latour R.P. et al. Coeliac disease and aplastic anaemia: A specific entity? *Br. J. Haematol*. 2009; 146: 122–4.
42. Voig W., Jordan K., Sippel C. et al. Severe thrombocytosis and anemia associated with celiac disease in a young female patient: a case report. *J Med Case Reports*. 2008; 2: 96. DOI: 10.1186/1752-1947-2-96.
43. Sarbay H., Kocamaz H., Akin M., Ozhan B. Investigation of celiac disease followed by immune thrombocytopenic purpura diagnosis in patients and comparison with literature. *North Clin Istanbul*. 2017; 4(2): 160–4.
44. Eliakim R., Heyman S., Kornberg A. Celiac disease and keratoconjunctivitis: occurrence with thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med*. 1982; 142: 1037.

45. Mulder C.J., Pena A.S., Jansen J., Oosterhuis J.A. Celiac disease and geographic (serpiginous) choroidopathy with occurrence of thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med.* 1983; 143: 842.
46. Fisgin T., Yarali N., Duru F. et al. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. *Acta Haematol.* 2004; 111: 211–4.
47. Litzow M.R., Go R.S., Vijayvargiya P. et al. Incidence and outcomes of neutropenia in patients with celiac disease — a consecutive analysis of 1729 patients. *Blood.* 2015; 126(3): 1013.
48. Gonzalez J.J., Elgamal M., Mishra S. et al. Severe coagulopathy as a rare feature of celiac crisis in a patient previously diagnosed with celiac disease. *Am J Case Rep.* 2019; 20: 290–3.
49. Chen C.S., Cumbler E.U., Triebling A.T. Coagulopathy due to celiac disease presenting as intramuscular hemorrhage. *J Gen Intern Med.* 2007; 22(11):1608–12.
50. Dima A., Jurcut C., Manolache A. et al. Hemorrhagic events in adult celiac disease patients. Case report and review of the literature. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2018; 27: 93–9.
51. Baydoun A., Maakaron J.E., Halawi H. et al. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47: 1401–11.
52. Ciaccio E.J., Lewis S.K., Biviano A. et al. Cardiovascular involvement in celiac disease. *World J. Cardiol.* 2017; 9: 652–66.
53. Lerner A., Blank M. Hypercoagulability in celiac disease — An update. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 1138–41.
54. Laine O., Pitkanen K., Lindfors K. et al. Elevated serum antiphospholipid antibodies in adults with celiac disease. *Dig. Liver Dis.* 2018; 50: 457–61.
55. Di Sabatino A., Brunett L., Maffè G.C. et al. Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease? *World J Gastroenterol.* 2013; 19(15): 2313–8.
56. Thomas H.J., Wotton C.J., Yeates D. et al. Pneumococcal infection in patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20: 624–8.
57. Canova C., Ludvigsson J., Baldo V. et al. Risk of bacterial pneumonia and pneumococcal infection in youths with celiac disease-A population-based study. *Dig. Liver Dis.* 2019. DOI: 10.1016/j.dld.2019.02.010.
58. Swain S., Selmi C., M. Gershwin E., Teuber S.S. The clinical implications of selective IgA deficiency. *J Transl Autoimmun.* 2019; 2: 100025. DOI: 10.1016/j.jtauto.2019.100025.
59. Lebowitz B., Sanders D.S., Green P.H.R. Coeliac disease. *The Lancet.* 2018; 391(10115): 70–81.
60. Yazdani R., Azizi G., Abolhassani H., Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scandinavian Journal of Immunology.* 2017; 85(1): 3–12. DOI: 10.1111/sji.12499.
61. Vassallo R.R. Review: IgA anaphylactic transfusion reactions, part I: laboratory diagnosis, incidence, and supply of IgA-deficient products. *Immunohematol.* 2004; 20: 226–33.
62. Silano M., Volta U., Mecchia A.M. et al. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol.* 2007; 7: 8. DOI: 10.1186/1471-230X-7-8.
63. Malamut G., Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015; 29: 451–8. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.005.
64. Cheminant M., Bruneau J., Malamut G. et al. NKp46 is a diagnostic biomarker and may be a therapeutic target in gastrointestinal T-cell lymphoproliferative diseases: a CELAC study. *Gut.* 2018; 68(8): 1396–1405.

СТЕАТОЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК КЛАСТЕР МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

© Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Юрий Павлович Успенский^{1, 2},
Ирина Анатольевна Горбачева¹, Ольга Александровна Кизимова²

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

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

Контактная информация: Юлия Александровна Фоминых — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета; профессор кафедры факультетской терапии имени В.А. Вальдмана.

E-mail: jaf@mail.ru

Поступила: 28.12.2021

Одобрена: 25.02.2022

Принята к печати: 01.03.2022

РЕЗЮМЕ. В данной статье представлен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященный вопросу неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы в детской и взрослой популяции. В настоящее время центральное ожирение становится серьезной проблемой общественного здравоохранения среди всех возрастных групп, поэтому особое внимание все больше сосредоточено на патологии поджелудочной железы. Имеющиеся данные указывают на то, что неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы в значительной степени связана с повышенным риском развития метаболического синдрома и его компонентов. В большинстве случаев стеатоз поджелудочной железы является случайным обнаружением при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и часто протекает бессимптомно. Наличие стеатоза поджелудочной железы имеет повышенный риск развития сахарного диабета, развития атеросклероза сонных артерий, риска развития рака поджелудочной железы, развития острого и хронического панкреатита и экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Именно поэтому целесообразна ранняя диагностика в отношении предрасполагающих факторов стеатоза поджелудочной железы, которые смогут улучшить качество жизни и предотвратить манифестацию осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы; неалкогольная жировая болезнь печени; стеатоз поджелудочной железы; стеатопанкреатит; метаболический синдром; ожирение; дети; взрослые; инсулинорезистентность; рак поджелудочной железы.

STEATOSIS OF PANCREAS AS CLUSTER OF THE METABOLIC SYNDROME

© Yuliya A. Fominykh^{1, 2}, Yury P. Uspenskiy^{1, 2}, Irina A. Gorbacheva¹, Olga A. Kizimova²

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

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

Contact information: Yulia A. Fominykh — D.M., Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Dental Faculty; Professor of the Department of Faculty Therapy named after V.A. Waldman. E-mail: jaf@mail.ru

Received: 28.12.2021

Revised: 25.02.2022

Accepted: 01.03.2022

SUMMARY. This article presents an analysis of domestic and foreign literature on the issue of non-alcoholic fatty disease of the pancreas in children and adults. Currently, central obesity is becoming a serious public health problem among all age groups; therefore, special attention is increasingly focused on the pathology of the pancreas. Available data indicate that non-alcoholic fatty pancreatic disease is significantly associated with an increased risk of developing the metabolic syndrome and its components. In most cases, pancreatic steatosis is an incidental finding

on abdominal ultrasound and is often asymptomatic. The presence of pancreatic steatosis has an increased risk of developing diabetes mellitus, developing carotid atherosclerosis, risk of developing pancreatic cancer, developing acute and chronic pancreatitis, and exocrine pancreatic insufficiency. Therefore, early diagnosis is advisable in relation to predisposing factors of pancreatic steatosis, which can improve the quality of life and prevent the manifestation of complications.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty disease of the pancreas; non-alcoholic fatty liver disease; pancreatic steatosis; steatopancreatitis; metabolic syndrome; obesity; children; adults; insulin resistance; pancreatic cancer.

Метаболический синдром и его компоненты, такие как абдоминальный тип ожирения, гипертриглицеридемия, сахарный диабет 2-го типа (СД-2), артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность (ИР) однозначно является серьезной проблемой для человечества и связан с высоким риском заболеваемости и летальности, затрагивающий не только взрослое население, но и детей [3, 7, 9]. Однако, помимо нарушения сердечно-сосудистой системы, в значительной степени метаболический синдром влияет на органы желудочно-кишечного тракта [9]. По мнению некоторых исследователей, в отношении гастроэнтерологических компонентов метаболического синдрома правильно применение термина «метаболическая триада», включающая в себя заболевания пищевода, печени и билиарного тракта, заболевания толстой кишки [10, 15]. В последнее время все чаще дискутируется вопрос о стеатозе поджелудочной железы как о гастроэнтерологическом кластере, претендующем на включение в состав метаболического синдрома [8, 11, 15, 56, 59].

Впервые термин «стеатоз поджелудочной железы» в своих работах описал R. Ogilvie в 1993 году, введя термин «липоматоз поджелудочной железы», и на основании данных вскрытия обнаружил взаимосвязь с ожирением в отличие от пациентов с нормальной массой тела [43]. В настоящее время пристальное внимание уделяется неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ), но описание множества определений в литературе, отсутствие стандартизированных классификаций, диагностических критериев затрудняет оценку эпидемиологических данных и формирование единых подходов к терапии и профилактике. Термин «стеатоз поджелудочной железы» в современной литературе возможно встретить в разных вариациях: жировая инфильтрация поджелудочной железы, липоматоз поджелудочной железы, жировое замещение, липоматозная псевдогипертрофия, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы [42, 47].

Эпидемиологические данные о НАЖБПЖ ограничены. Стеатоз поджелудочной желе-

зы у взрослого населения в большей степени связан с ожирением и метаболическим синдромом, но данных за стеатоз поджелудочной железы среди детского населения ограниченное количество. Тем не менее в мире наблюдается тенденция к росту ожирения среди детей, в том числе и выявления стеатоза поджелудочной железы [16]. Предполагаемая распространенность стеатоза поджелудочной железы, по данным популяционных исследований в Азии, составляет около 16% [54]. Среди взрослого китайского населения стеатоз поджелудочной железы встречается у 11% [55]. В Российской Федерации по результатам одного исследования распространенность метаболического синдрома среди пациентов с НАЖБПЖ составляет 59,2–76,9%. Необходимо подчеркнуть, что у 67,9% пациентов с НАЖБПЖ выявлен стеатоз печени и у 96,8% пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) диагностируется стеатоз поджелудочной железы [6]. Кроме того, стеатоз поджелудочной железы до 35% случаев является частой находкой при медицинских осмотрах [29]. Стоит предположить, что в структуру НАЖБПЖ, аналогично НАЖБП, входят две клинические формы: стеатоз и стеатопанкреатит. Как известно, стеатоз поджелудочной железы не ассоциирован со злоупотреблением алкоголя, вирусными инфекциями, токсинами или врожденными метаболическими синдромами, а связан с ИР, недоеданием, ожирением, метаболическим синдромом и старением [2, 42], в свою очередь для неалкогольного стеатопанкреатита не существует на данный момент диагностических критериев [35, 42, 47].

Был проведен обзор отечественной и зарубежной литературы и отмечено, что абдоминальное ожирение, метаболический синдром играет важную роль в развитии стеатоза поджелудочной железы, а прогрессирование центрального ожирения сопровождается увеличением степени поражения поджелудочной железы [16]. Ожирение является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире, затрагивающих взрослых,

детей и подростков. В развитых странах отмечается значительное увеличение частоты избыточной массы тела и ожирения среди детского населения. Показатель распространенности ожирения по возрасту в мире среди детей достиг в 2016 году 5,6% для девочек и 7,8% для мальчиков по сравнению с 0,7 и 0,9% в 1975 году соответственно [31]. По данным ВОЗ, в 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых (от 18 лет и старше) имели избыточный вес, из них более 650 миллионов страдали ожирением. Распространенность ожирения среди мужчин составляла 11%, среди женщин — 15% [5]. В Российской Федерации на 2016 год доля лиц с избыточной массой тела составила 62,0%, с ожирением — 26,2%. К 2030 году 60% населения мира могут иметь избыточный вес или ожирение [5]. За последние 20 лет ожирение приобрело характер эпидемии в промышленно развитых странах (США, Европа, Австралия), где более 30% детей страдают ожирением, что приводит к серьезным неблагоприятным последствиям для здоровья населения в целом. Доказано, что детское ожирение увеличивает риски сердечно-сосудистых, ортопедических, неврологических, почечных, легочных и метаболических осложнений, включая СД-2, а также гастроэнтерологических заболеваний, среди которых рассматриваются неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы [4, 27, 38, 39]. Наличие одного или нескольких кластеров метаболического синдрома, в частности СД, индекс массы тела ≥ 30 , артериальная гипертензия или гиперлипидемия связаны с увеличением распространенности стеатоза поджелудочной железы [35, 42]. Доказано, что присутствие таких факторов, как ожирение, ИР, метаболический синдром, пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, болезни накопления, аутоиммунные заболевания, применение лекарственных препаратов, (глюкокортикостероиды, антиретровирусная терапия, розиглитазон, химиотерапия гемцитабином и октреотидом), белково-энергетическая недостаточность (квашиоркор) [12, 34], некоторые инфекции (синдром приобретенного иммунодефицита, хронический гепатит В и реовирусная инфекция) [41] увеличивают риски образования стеатоза поджелудочной железы [32]. Есть подтверждения, что стеатоз поджелудочной железы играет роль в развитии СД, острого панкреатита, экзокринной недостаточности [12, 44, 49]. Кроме того, усугубляет течение и прогноз рака поджелудочной железы, увеличивая процент послеоперацион-

ных осложнений [53], является значительным фактором риска образования свищей поджелудочной железы [35, 42, 44], а также повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и развития атеросклероза сонных артерий [43]. Согласно научным исследованиям, наличие СД отрицательно сказывается на состоянии поджелудочной железы. Некоторые данные показывают, что у лиц с СД 1-го (СД1) и СД 2-го (СД2) типа размер поджелудочной железы уменьшен [19], но содержание жира в поджелудочной железе повышено у пациентов с СД2 [18]. Дополнительно важно отметить негативное влияние стеатоза поджелудочной железы на системные сосудистые осложнения СД2, в особенности на диабетическую ретинопатию [21].

Согласно данным проведенного в 2021 году исследования Y. Zhang и соавт., стеатоз поджелудочной железы является проявлением метаболического синдрома, к тому же при вовлечении в патологический процесс поджелудочной железы авторами подмечено повышение глюкозы, триглицеридов и повышение уровня артериальной гипертензии [58]. В 2014 году российскими коллегами также выявлена закономерная связь между ожирением и стеатозом поджелудочной железы, что сопровождалось повышением уровня инсулина, общего холестерина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), коэффициента атерогенности и НОМА-индекса у детей с ожирением, а также наличием экзокринной недостаточности, подтверждаемым уровнем эластазы кала-1 и копрограммой. Сухость во рту, метеоризм, неустойчивый стул, наличие жирного стула являлись частыми жалобами среди детей с ожирением и стеатозом поджелудочной железы [1]. Y.N. Pham и соавт. (2016) при обследовании 232 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет подтвердили, что у детей с ожирением распространенность стеатоза поджелудочной железы выше более чем в два раза [36]. Кроме того, существует мнение о том, что стеатоз поджелудочной железы является триггером к развитию ИР, запуская механизмы формирования метаболического синдрома. Дополнительно отмечалась тенденция к повышению лабораторных показателей, а именно уровня СОЭ, лейкоцитов у детей со стеатозом, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), аспартатаминотрансминазы (АСТ), инсулина, что подчеркивается в исследовании Yu.M. Stepanov (2017) [46].

Связь формирования НАЖБПЖ с возрастом некоторые авторы ранее упоминали в своих исследованиях. С их точки зрения, у детей и подростков объем поджелудочной железы

линейно увеличивается с возрастом. У взрослых общий, паренхиматозный и жировой объемы также увеличиваются с ожирением и возрастом. По мнению авторов, объем поджелудочной железы, достигая плато, постепенно уменьшается в возрасте 20–60 лет [40].

Частый прием пищи с излишним потреблением жиров, углеводов, чрезмерное потребление сахара, газированных напитков, кондитерских изделий, снижение физической активности, малоподвижный образ жизни, а также далекий от здорового образа жизни родителей приводит к увеличению массы тела и развитию ожирения у детей, а впоследствии сказывается на психологическом, социальном, физическом благополучии [30]. Существует предположение о возникновении стеатоза поджелудочной железы при приеме пищи, богатой углеводами, жирами, белками. Так, в исследовании на мышах было установлено, что стеатоз поджелудочной железы чаще развивался при употреблении пищи, богатой жирами, в сравнении со стеатозом печени [37]. В следующем исследовании на мышах, авторами M. Żendzian-Piotrowska, B. Łukaszuk (2018) также подтверждается данная концепция. По мнению экспертов, риск возникновения и развития стеатоза поджелудочной железы увеличивается при потреблении продуктов питания, богатых жирами, белками и углеводами, в результате накопления церамидов [57].

НАЖБП, как известно, является патогномичным компонентом в развитии метаболического синдрома. В практической деятельности врача возможно встретить сочетание НАЖБП и НАЖБПЖ [52], и риск формирования стеатоза поджелудочной железы увеличивается в зависимости от ожирения, возраста, пола и стеатоза печени [59]. Кроме того, одновременное поражение печени и поджелудочной железы сопровождается повышением жесткости паренхимы этих органов [45]. Стеатоз поджелудочной железы часто встречается у больных с НАСГ, дополнительно оказывая влияние на метаболизм глюкозы, увеличивая тем самым частоту предиабета и СД [33, 51]. В исследовании C. DellaCorte, A. Mosca (2015) авторы продемонстрировали наличие стеатоза поджелудочной железы у 80% детей с неалкогольным стеатогепатитом, подтвержденным биопсией. Таким образом, предположено, что НАЖБПЖ является частым заболеванием у детей с ожирением, страдающих НАЖБП. Стеатоз поджелудочной железы следует рассматривать как дополнительный фактор, способный влиять на метаболизм глюкозы и тяжесть заболевания печени [14].

В другом исследовании C. Chiyanika и соавт. (2019) выдвинуто предположение о причинно-следственной связи между стеатозом поджелудочной железы, стеатозом печени, избыточной массой тела и риском развития метаболического синдрома и ИР. При анализе 52 подростков с ожирением и НАЖБП от 14 до 18 лет с помощью количественной оценки стеатоза путем измерения фракции жира, взвешенной по протонной плотности (proton density fat fraction, MPT-PDFF), и величины внутрибрюшной висцеральной жировой ткани выявлено, что у 50% детей отмечался стеатоз поджелудочной железы, у 38% — метаболический синдром и у 81% — ИР. Следовательно, выдвинута гипотеза о наличии независимых предикторов ожирения поджелудочной железы, а именно индекса массы тела (ИМТ), уровня глюкозы натощак и общего холестерина [13]. Напротив, в ретроспективном наблюдательном исследовании (2021), в которое входили 345 взрослых пациентов без хронических заболеваний, не было выявлено достоверной корреляции между НАЖБП и НАЖБПЖ. Нормальная эхогенность печени и поджелудочной железы присутствовала только у 74 пациентов (21,4%), НАЖБПЖ с нормальной печенью присутствовала у 52 пациентов (15,1%), НАЖБП с нормальной поджелудочной железой была обнаружена у 44 пациентов (12,8%), а стеатоз печени и поджелудочной железы был выявлен у 175 (50,7%) пациентов. Расхождение в степени стеатоза между печенью и поджелудочной железой составило 55,1%. Изолированный стеатоз печени или поджелудочной железы был оценен у 96 (35,4) из 271 пациентов, тогда как у 175 (64,6%) из 271 пациента был стеатоз обоих органов. ИР присутствовала в 6,8% случаев без стеатоза, 13,6% — только с НАЖБП, 28,8% — только с НАЖБПЖ, в 61,3% — в обоих органах соответственно. Холецистолитиаз и/или холецистэктомия в анамнезе были отмечены в 6,8% случаев без стеатоза, 13,6% — только при НАЖБП, 28,8% — только НАЖБПЖ и 28,3% — стеатозе обоих органов. Авторы подчеркивают, что нет убедительной взаимосвязи между НАЖБП и НАЖБПЖ. Несмотря на тяжелый стеатоз поджелудочной железы, более четверти случаев имели полностью нормальную эхогенность печени. У лиц с НАЖБП частота ИР была выше, чем у лиц со стеатозом поджелудочной железы. Частота холецистолитиаза отмечалась выше у лиц со стеатозом поджелудочной железы по сравнению с НАЖБП [50]. Однако связь между НАЖБП

и НАЖБПЖ противоречива. В исследовании 2021 года авторы изучали взаимосвязь между НАЖБП и стеатозом поджелудочной железы у здоровых пациентов с подтвержденной биопсией печени у взрослой популяции, результатом которого является выявление значимой корреляции по данным компьютерной томограммы между стеатозом поджелудочной железы и стеатогепатитом, но отсутствие зависимости между уровнем стеатогепатита при биопсии и стеатозом поджелудочной железы при компьютерной томографии [26].

Изменения лабораторных показателей отмечались во многих исследованиях, у большинства пациентов присутствует повышение уровня НОМА-β, инсулина натощак, индекса массы тела, но не было найдено достоверного повышения уровня трансаминаз, ферментов поджелудочной железы, липидного профиля, что подразумевает дальнейшее изучение темы, разрабатывание классификации НАЖБПЖ, разграничение понятия стеатоз и стеатопанкреатит и формирование методов диагностики [14].

Патофизиология стеатоза поджелудочной железы недостаточно точно изучена по сравнению с НАЖБП, но продолжает оставаться актуальной областью для дальнейших исследований. Существует два основных механизма образования стеатоза поджелудочной железы. Выделяют «жировое замещение» и «жировая инфильтрация». При «жировом замещении» происходит некроз ацинарных клеток и отложение адипоцитов. Данное состояние встречается при злоупотреблении алкоголем, приеме лекарственных препаратов, вирусных заболеваниях билиарной системы, перегрузке железом, при врожденных синдромах, такие как муковисцидоз, синдром Швахманда–Даймонда, Йохансона–Близзарда. Напротив, при «жировой инфильтрации» происходит накопление адипоцитов в ткани поджелудочной железы, возникновение гипертрофии, гиперплазии, как следствие, развитие дисфункции β-клеток, ИР и возникновение метаболического синдрома [15, 43].

«Золотого стандарта» в диагностике стеатоза поджелудочной железы не существует. Диагноз устанавливается с помощью неинвазивных методов исследования. Доступным методом для визуализации поджелудочной железы является ультразвуковое исследование (УЗИ), но зачастую не удается оценить в достаточном объеме данный орган из-за наличия пневматоза кишечника и/или ожирения. Фиброз поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании также проявляет себя как стеатоз, что может приводить к погрешностям в диагностике.

Стеатоз поджелудочной железы подразделяется на четыре степени по методам УЗИ [53]:

- степень 0 — эхогенность поджелудочной железы и почек одинаковы;
- степень 1 — эхогенность поджелудочной железы выше эхогенности почек;
- степень 2 — эхогенность поджелудочной железы значительно превышает эхогенность почек, но эхогенность забрюшинного жира превышает эхогенность поджелудочной железы;
- степень 3 — эхогенность поджелудочной железы выше эхогенности забрюшинной клетчатки.

Компьютерная томография (КТ) также является одним из методов диагностики. Но высокая стоимость исследования, воздействие ионизирующего излучения невозможно для применения в рутинной практике. Тем не менее метод информативен и полезен, так как позволяет определить количественную оценку стеатоза поджелудочной железы [25]. Были также получены обнадеживающие результаты при использовании КТ для выявления лиц с высоким риском аденокарциномы протоков поджелудочной железы у пациентов со стеатозом поджелудочной железы [20]. Выделяют 5 степеней [53]:

- степень 0 — нормальный внешний вид без замены жира;
- степень 1 — жировая инфильтрация, охватывающая менее 25% данной области поджелудочной железы;
- степень 2 — жировая инфильтрация, в которой задействовано 25–50% данной области поджелудочной железы;
- степень 3 — жировая инфильтрация, в которой задействовано 50–75% данной области поджелудочной железы;
- степень 4 — жировая инфильтрация, в которой задействовано более 75% данной области поджелудочной железы.

Применение эндоскопического ультразвукового исследования превосходит КТ и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Эндоскопическая ультразвуковая диагностика является наиболее чувствительным исследованием для скрининга стеатоза поджелудочной железы, так как позволяет исследовать изображения ткани поджелудочной железы с высоким разрешением [23]. Недостатками являются инвазивная процедура, риск осложнений и необходимость седации. Наиболее оптимальным методом оценки стеатоза поджелудочной железы, по мнению многих авторов, является магнитно-резонансная томография (МРТ). Но, согласно полученным результатам, метод не предоставляет точной

информации для диагностики стеатоза поджелудочной железы, что требует последующих исследований. В настоящее время использование количественной оценки стеатоза путем измерения фракции жира, взвешенной по протонной плотности (proton density fat fraction — PDFF) является эффективным диагностическим маркером, отражающим количественное содержание жира как в печени, так и в поджелудочной железе [12, 15, 24]. Кроме того, данный метод диагностики позволит определить не только тяжесть стеатоза [22], но и возможные риски развития рака [17].

На сегодняшний день не существует проверенных фармакологических методов лечения стеатоза поджелудочной железы. Всемирная организация здравоохранения пропагандирует ведение здорового образа жизни (физические упражнения и средиземноморский тип диеты) как основное направление лечения. Физическая активность является одним из ведущих методов борьбы с НАЖБП. Накопление клинических и эпидемиологических данных показывает, что уровни физической активности, физические упражнения и аэробные нагрузки влияют на риск стеатоза печени [48]. Согласно рекомендациям, высокая интенсивность физической активности (более 75 минут в неделю) снижает вероятность прогрессирования стеатоза печени в неалкогольный стеатогепатит, а превышение нормативов высокой активности (более 150 минут в неделю) снижает вероятность фиброза, тогда как выполнение рекомендаций по активности средней интенсивности не было связано с уменьшением частоты стеатогепатита или фиброза [28]. Однако исследований по поводу влияния физической активности у взрослых и детей на стеатоз поджелудочной железы крайне мало, и основная тактика лечения заключается в соблюдении диеты и физической нагрузки, что является идентичными методами немедикаментозного лечения и профилактики НАЖБП.

Таким образом, новым компонентом в развитии метаболического синдрома по праву можно считать неалкогольную жировую болезнь поджелудочной железы, которая является одной из волнующих тем не только для гастроэнтерологов, но и для врачей общей практики. Неалкогольную жировую болезнь поджелудочной железы следует рассматривать как ранний маркер эктопического накопления жира и инсулинорезистентности при метаболическом синдроме, как прогностический маркер острого панкреатита и рака поджелудочной железы, как возможную причину необъяснимой экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Кроме того, нет убедительных данных о патофизио-

логии и диагностике стеатоза поджелудочной железы и стеатопанкреатита. Неинвазивные методы до сих пор не позволяют с точностью определить состояние поджелудочной железы. Необходимы дополнительные исследования, которые помогут разграничить формы и разработать классификацию неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы. Сохраняется много вопросов к этиологии, патофизиологии, течению и прогнозам стеатоза поджелудочной железы. На сегодняшний день не существует одобренных лекарственных препаратов для лечения неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы. Кроме того, сравнения по этническому, географическому признаку и питанию не проводились. Принимая во внимание существенную эффективность физической нагрузки в лечении неалкогольной жировой болезни печени, следует предположить, что в качестве метода лечения неалкогольной болезни поджелудочной железы необходимо также использовать физическую активность для уменьшения избыточного веса и уменьшения степени стеатоза. Таким образом, снижение содержания жира в поджелудочной железе за счет изменения образа жизни может улучшить состояние здоровья и клинический профиль пациентов. Это предположение требует дальнейшего исследования, так как полноценное и точное понимание патогенеза данного заболевания даст возможность разработать методы и алгоритмы диагностики и лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешина Е.И., Новикова В.П., Гурьева В.А. Стеатоз печени и стеатоз поджелудочной железы: две мишени метаболического синдрома у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 108(8):16–20.
2. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Новикова В.П. и др. Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. СПб.: Медпрактика-М; 2015.
3. Булавко Я.Э., Успенский Ю.П., Александрович Ю.С. и др. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты. Педиатр. 2019; 10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78.
4. Дадаева В.А., Александров А.А., Драпкина О.М. Профилактика ожирения у детей и подростков. Профилактическая медицина. 2020; 23(1): 142–7.
5. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2021; 23(4): 311–25. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832.
6. Ефимова О.В., Григорьева И.Н., Тов Н.Л. и др. Липиды, печень и поджелудочная железа на пе-

- рекрестке эпидемий метаболического синдрома и ожирения. *Атеросклероз*. 2020; 16(4): 77–84. <https://doi.org/10.15372/ATER20200410>.
7. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А. Ю., Чернова Л. А. Ожирение у подростков. СПб.: ЭЛБИ; 2003.
 8. 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.
 9. Успенский Ю.П., Горбачева И.А., Гулунов З.Х. и др. *Метаболический синдром. Учебное пособие*. СПб.: СПбГПМУ. 2020:76.
 10. Фоминых Ю.А. Двигательные расстройства и нарушение микробиоты кишечника как гастроэнтерологический кластер метаболического синдрома: патогенетическое и клиническое значение. Автореферат дисс. ... д.м.н. СПб.; 2019.
 11. Фоминых Ю.А., Горбачева И.А., Успенский Ю.П. и др. Открытое, проспективное, сравнительное исследование моторно-эвакуаторной функции кишечника с нарушением акта дефекации в параллельных группах у пациентов с метаболическим синдромом. *Дневник казанской медицинской школы*. 2019;2(24): 15–20.
 12. Catanzaro R., Cuffari B., Italia A., Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7660–75. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7660. PMID: 27678349; PMCID: PMC5016366.
 13. Chiyanika C., Chan DFY., Hui SCN. et al. The relationship between pancreas steatosis and the risk of metabolic syndrome and insulin resistance in Chinese adolescents with concurrent obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Obes*. 2020;15(9):e12653. DOI: 10.1111/jipo.12653. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32351030; PMCID: PMC7507143.
 14. Della Corte C., Mosca A., Majo F. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):656–62. DOI: 10.1111/cen.12862. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26201937.
 15. Dite P., Blaho M., Bojkova M. et al. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. *Dig Dis*. 2020;38(2):143–9. DOI: 10.1159/000505366. Epub 2019 Dec 19. PMID: 3186.
 16. Elhady M., Elazab AAAM., Bahagat K.A. et al. Fatty pancreas in relation to insulin resistance and metabolic syndrome in children with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(1):19–26. DOI: 10.1515/jpem-2018-0315. PMID: 30530906.
 17. Fukui H., Hori M., Fukuda Y. et al. Evaluation of fatty pancreas by proton density fat fraction using 3-T magnetic resonance imaging and its association with pancreatic cancer. *Eur J Radiol*. 2019;118:25–31. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.06.024. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31439250.
 18. Garcia T.S., Rech T.H., Leitão C.B. Pancreatic size and fat content in diabetes: A systematic review and meta-analysis of imaging studies. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180911. DOI: 10.1371/journal.pone.0180911. PMID: 28742102; PMCID: PMC5524390.
 19. Goda K., Sasaki E., Nagata K. et al. Pancreatic volume in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2001;38(3):145–9. DOI: 10.1007/s005920170012. PMID: 11827436.
 20. Hoogenboom S.A., Bolan C.W., Chuprin A. et al. Pancreatic steatosis on computed tomography is an early imaging feature of pre-diagnostic pancreatic cancer. A preliminary study in overweight patients. *Pancreatol*. 2021;21(2):428–33. DOI: 10.1016/j.pan.2021.01.003. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33485792.
 21. Jeong J.S., Kim M.K., Han K.D. et al. The Association between Pancreatic Steatosis and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Metab J*. 2018;42(5):425–32. DOI: 10.4093/dmj.2017.0107. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30113148; PMCID: PMC6202568.
 22. Kato S., Iwasaki A., Kurita Y. et al. Three-dimensional analysis of pancreatic fat by fat-water magnetic resonance imaging provides detailed characterization of pancreatic steatosis with improved reproducibility. *PLoS One*. 2019;14(12):e0224921. DOI: 10.1371/journal.pone.0224921. PMID: 31790429; PMCID: PMC6886808.
 23. Kawamura A., Takakura K., Torisu Y. et al. Impact of qualitative endoscopic ultrasonography on fatty pancreas at a referral medical center. *JGH Open*. 2021;6(1): 44–9. DOI: 10.1002/jgh3.12692. PMID: 35071787; PMCID: PMC8762627.
 24. Kim J., Albakheet S.S., Han K. et al. Quantitative MRI Assessment of Pancreatic Steatosis Using Proton Density Fat Fraction in Pediatric Obesity. *Korean J Radiol*. 2021;22(11):1886–93. DOI: 10.3348/kjr.2020.1343. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34269534; PMCID: PMC8546128.
 25. Kim S.Y., Kim H., Cho J.Y. et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology*. 2014;271(1):104–12. DOI: 10.1148/radiol.13122883. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24475851.
 26. Koyuncu Sokmen B., Sahin T., Oral A. et al. The comparison of pancreatic and hepatic steatosis in healthy liver donor candidates. *Sci Rep*. 2021;11(1):4507. DOI: 10.1038/s41598-021-83871-0. PMID: 33627704; PMCID: PMC7904852.
 27. Kuschnir M.C., Bloch K.V., Szklo M. et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 (Suppl 1):11. DOI: 10.1590/S01518-8787.2016050006701. Epub 2016 Feb 23. Erratum in: *Rev Saude Publica*. 2016;50:11 serr. PMID: 26910546; PMCID: PMC4767042.
 28. Kwak M.S., Kim D. Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. *Korean J Intern Med*. 2018;33(1):64–74. DOI: 10.3904/kjim.2017.343. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29202557; PMCID: PMC5768549.
 29. Lesmana C.R., Pakasi L.S., Inggriani S. et al. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease

- (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:174. DOI: 10.1186/s12876-015-0404-1. PMID: 26652175; PMCID: PMC4677042.
30. Malik V.S., Schulze M.B., Hu F.B. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):274–88. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.274. PMID: 16895873; PMCID: PMC3210834.
 31. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113): 2627–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29029897; PMCID: PMC5735219.
 32. Oliveira N.M., Ferreira F.A., Yonamine R.Y., Chehter E.Z. Antiretroviral drugs and acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: is there any association? A literature review. *Einstein (Sao Paulo).* 2014;12(1):112–9. DOI: 10.1590/s1679-45082014rw2561. PMID: 24728257; PMCID: PMC4898250.
 33. Ou H.Y., Wang C.Y., Yang Y.C. et al. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PLoS One.* 2013;8(5):e62561. DOI: 10.1371/journal.pone.0062561. PMID: 23671610; PMCID: PMC3643962.
 34. Paul J., Shihaz AVH. Pancreatic steatosis: a new diagnosis and therapeutic challenge in gastroenterology. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(2):216–20. DOI: 10.1590/s0004-2803.202000000-27. PMID: 32490903.
 35. Pezzilli R., Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J Diabetes.* 2014;5(4):415–9. DOI: 10.4239/wjd.v5.i4.415. PMID: 25126389; PMCID: PMC4127578.
 36. Pham Y.H., Bingham B.A., Bell C.S. et al. Prevalence of Pancreatic Steatosis at a Pediatric Tertiary Care Center. *South Med J.* 2016;109(3):196–8. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000432. PMID: 26954660.
 37. Pinnick K.E., Collins S.C., Londos C. et al. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(3):522–30. DOI: 10.1038/oby.2007.110. Epub 2008 Jan 17. PMID: 18239594.
 38. Pitt H.A. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford).* 2007;9(2):92–7. DOI: 10.1080/13651820701286177. PMID: 18333122; PMCID: PMC2020794.
 39. Sahoo K., Sahoo B., Choudhury A.K. et al. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care.* 2015;4(2):187–92. DOI: 10.4103/2249-4863.154628. PMID: 25949965; PMCID: PMC4408699.
 40. Saisho Y., Butler A.E., Meier J.J. et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat.* 2007;20(8):933–42. DOI: 10.1002/ca.20543. PMID: 17879305; PMCID: PMC2680737.
 41. Sasaki M., Nakanuma Y., Ando H. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas in a patient with cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Pathol Int.* 1998;48(7):566–8. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1998.tb03951.x. PMID: 9701022.
 42. Shah N., Rocha J.P., Bhutiani N., Endashaw O. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Nutr Clin Pract.* 2019;34 (Suppl. 1): S49–56. DOI: 10.1002/ncp.10397. PMID: 31535735.
 43. Silva LLSE., Fernandes MSS., Lima E.A. et al. Fatty Pancreas: Disease or Finding? *Clinics (Sao Paulo).* 2021;76:e2439. DOI: 10.6061/clinics/2021/e2439. PMID: 33624707; PMCID: PMC7885852.
 44. Smits M.M., van Geenen E.J. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(3):169–77. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.4. Epub 2011 Feb 8. PMID: 21304475.
 45. Stepanov Yu.M., Zavhorodnia N.Yu., Lukianenko O.Yu. et al. Influence of Pancreatic Steatosis on the Structural Changes of the Liver and Pancreas in Children with Overweight and Obesity. *Gastroint Hepatol Dig Dis.* 2018; 1(2): 1–4.
 46. Stepanov Yu.M., Lukianenko O.Yu., Zavhorodnia N.Yu. Zdorov'ye Rebenka. Influence of pancreatic steatosis severity on the course of pediatric nonalcoholic fatty pancreas disease. 2017;12:670–6. DOI: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112835.
 47. Tariq H., Nayudu S., Akella S. et al. Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature. *Gastroenterology Res.* 2016;9(6):87–91. DOI: 10.14740/gr731w. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28058076; PMCID: PMC5191895.
 48. Thyfault J.P., Rector R.S. Exercise Combats Hepatic Steatosis: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Diabetes.* 2020;69(4):517–24. DOI: 10.2337/dbi18-0043. PMID: 32198195; PMCID: PMC7085252.
 49. Tirkes T., Jeon C.Y., Li L. et al. Association of Pancreatic Steatosis With Chronic Pancreatitis, Obesity, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pancreas.* 2019;48(3):420–6. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001252. PMID: 30747825; PMCID: PMC6689133.
 50. Ulasoglu C., Tekin Z.N., Akan K., Yavuz A. Does Nonalcoholic Pancreatic Steatosis Always Correlate with Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Clin Exp Gastroenterol.* 2021;14:269–75. DOI: 10.2147/CEG.S317340. PMID: 34149286; PMCID: PMC8205613.
 51. Uygun A., Kadayifci A., Demirci H. et al. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med.* 2015;26(1):37–41. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.11.007. Epub 2014 Dec 7. PMID: 25491010.
 52. Van Geenen E.J., Smits M.M., Schreuder T.C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas.* 2010;39(8):1185–90. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f6fce2. PMID: 20871475.
 53. Varayu Prachayakul, Pitulak Aswakul. Pancreatic Steatosis: What Should Gastroenterologists Know?

- Journal of the Pancreas. 2015; 16(3):227–31. DOI: 10.6092/1590-8577/2987.
54. Wang C.Y., Ou H.Y., Chen M.F. et al. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000297. DOI: 10.1161/JAHA.113.000297. PMID: 24572250; PMCID: PMC3959709.
 55. Weng S., Zhou J., Chen X. et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(26):e11293. DOI: 10.1097/MD.00000000000011293. PMID: 29953011; PMCID: PMC6039627.
 56. Wu W.C., Wang C.Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:77. DOI: 10.1186/1475-2840-12-77. PMID: 23688357; PMCID: PMC3682938.
 57. Żendzian-Piotrowska M., Łukaszuk B., Maciejczyk M. et al. High-fat, high-protein, and high-carbohydrate diets affect sphingolipid profile in pancreatic steatosis in Wistar rats. *Nutrition.* 2019;60:197–205. DOI: 10.1016/j.nut.2018.10.006. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30612040.
 58. Zhang Y., Li J., Xu Y. Association of Incidence between Pancreatic Adipose Infiltration and Metabolic Syndrome: A Literature Review and Meta-analysis. *Comput Math Methods Med.* 2021;2021:5747558. DOI: 10.1155/2021/5747558. PMID: 34777565; PMCID: PMC8589484.
 59. Zhou J., Li M.L., Zhang D.D. et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatol.* 2016;16(4):578–83. DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.008. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27050733.
 4. Dadayeva V.A., Aleksandrov A.A., Drapkina O.M. Profilaktika ozhireniya u detey i подростков. [Prevention of obesity in children and adolescents]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2020; 23(1): 142–7. (in Russian).
 5. Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A. i dr. Ozhireniye. [Obesity]. *Klinicheskiye rekomendatsii. Consilium Medicum.* 2021; 23(4): 311–25. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832.(in Russian).
 6. Yefimova O.V., Grigor'yeva I.N., Tov N.L. i dr. Lipidy, pechen' i podzheludochnaya zheleza na perekrestke epidemiy metabolicheskogo sindroma i ozhireniya. [Lipids, liver and pancreas at the crossroads of epidemics of metabolic syndrome and obesity]. *Ateroskleroz.* 2020; 16(4): 77–84. <https://doi.org/10.15372/ATER20200410>. (in Russian).
 7. Stroyev Yu.I., Churilov L.P., Bel'gov A.Yu., Chernova L.A. Ozhireniye u подростков. [Obesity in adolescents]. Sankt-Peterburg: ELBI Publ.; 2003. (in Russian).
 8. Tyrtova L.V., Parshina N.V., Skobeleva K.V. Geneticheskiye i epigeneticheskiye aspekty ozhireniya i metabolicheskogo sindroma, vozmozhnosti profilaktiki v detskom vozraste. [Genetic and epigenetic aspects of obesity and metabolic syndrome, ability to prevent prevention in childhood]. *Pediatr.* 2013; 4(2): 3–11. DOI: 10.17816/PED423-11 (in Russian).
 9. Uspenskiy Yu.P., Gorbacheva I.A., Gulunov Z.Kh. i dr. Metabolicheskiy sindrom. [Metabolic syndrome]. *Uchebnoye posobiye.* Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ. 2020: 76. (in Russian).
 10. Fominykh Yu.A. Dvigatel'nyye rasstroystva i narusheniye mikrobioty kishechnika kak gastroenterologicheskii klaster metabolicheskogo sindroma: patogeneticheskoye i klinicheskoye znachenie. [Motor disorders and intestinal microbiot violations as a gastroenterological cluster of metabolic syndrome: pathogenetic and clinical significance]. *Avtoreferat diss. ... d.m.n. Sankt-Peterburg;* 2019.
 11. Fominykh Yu.A., Gorbacheva I.A., Uspenskiy Yu.P. i dr. Otkrytoye, prospektivnoye, sravnitel'noye issledovaniye motorno-evakuatornoy funktsii kishechnika s narusheniyem akta defekatsii v parallel'nykh gruppakh u patsiyentov s metabolicheskim sindromom. [Open, prospective, comparative study of the intestinal motor-evacuation function with a violation of a defecation act in parallel groups in patients with metabolic syndrome]. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly.* 2019; 2(24): 15–20. (in Russian).
 12. Catanzaro R., Cuffari B., Italia A., Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(34): 7660–75. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7660. PMID: 27678349; PMCID: PMC5016366.
 13. Chiyanka C., Chan DFY., Hui SCN. et al. The relationship between pancreas steatosis and the risk of metabolic syndrome and insulin resistance in Chinese adolescents with concurrent obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Obes.* 2020; 15(9): e12653.

REFERENCES

1. Aleshina Ye.I., Novikova V.P., Gur'yeva V.A. Steatoz pecheni i steatoz podzheludochnoy zhelezy: dve misheni metabolicheskogo sindroma u detey. [Peatoz of the liver and pancreas steatosis: two targets of metabolic syndrome in children]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2014; 108(8): 16–20. (in Russian).
2. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Novikova V.P. i dr. Pishchevoye povedeniye i pishchevoye programmirovaniye u detey. [Food behavior and food programming in children]. Sankt-Peterburg: Medpraktika-M Publ.; 2015. (in Russian).
3. Bulavko Ya.E., Uspenskiy Yu.P., Aleksandrovich Yu.S. i dr. Formirovaniye metabolicheskogo sindroma v detskom vozraste: teoreticheskiye i prikladnyye klinicheskiye aspekty. [Formation of metabolic syndrome in childhood: Theoretical and applied clinical aspects]. *Pediatr.* 2019; 10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78 (in Russian).

- DOI: 10.1111/ijpo.12653. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32351030; PMCID: PMC7507143.
14. Della Corte C., Mosca A., Majo F. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):656–62. DOI: 10.1111/cen.12862. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26201937.
 15. Dite P., Blaho M., Bojkova M. et al. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. *Dig Dis*. 2020;38(2):143–9. DOI: 10.1159/000505366. Epub 2019 Dec 19. PMID: 3186.
 16. Elhady M., Elazab A.A.A.M., Bahagat K.A. et al. Fatty pancreas in relation to insulin resistance and metabolic syndrome in children with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(1):19–26. DOI: 10.1515/jpem-2018-0315. PMID: 30530906.
 17. Fukui H., Hori M., Fukuda Y. et al. Evaluation of fatty pancreas by proton density fat fraction using 3-T magnetic resonance imaging and its association with pancreatic cancer. *Eur J Radiol*. 2019;118:25–31. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.06.024. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31439250.
 18. Garcia T.S., Rech T.H., Leitão C.B. Pancreatic size and fat content in diabetes: A systematic review and meta-analysis of imaging studies. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180911. DOI: 10.1371/journal.pone.0180911. PMID: 28742102; PMCID: PMC5524390.
 19. Goda K., Sasaki E., Nagata K. et al. Pancreatic volume in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2001;38(3):145–9. DOI: 10.1007/s005920170012. PMID: 11827436.
 20. Hoogenboom S.A., Bolan C.W., Chuprin A. et al. Pancreatic steatosis on computed tomography is an early imaging feature of pre-diagnostic pancreatic cancer. A preliminary study in overweight patients. *Pancreatol*. 2021; 21(2): 428–33. DOI: 10.1016/j.pan.2021.01.003. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33485792.
 21. Jeong J.S., Kim M.K., Han K.D. et al. The Association between Pancreatic Steatosis and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Metab J*. 2018; 42(5): 425–32. DOI: 10.4093/dmj.2017.0107. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30113148; PMCID: PMC6202568.
 22. Kato S., Iwasaki A., Kurita Y. et al. Three-dimensional analysis of pancreatic fat by fat-water magnetic resonance imaging provides detailed characterization of pancreatic steatosis with improved reproducibility. *PLoS One*. 2019;14(12):e0224921. DOI: 10.1371/journal.pone.0224921. PMID: 31790429; PMCID: PMC6886808.
 23. Kawamura A., Takakura K., Torisu Y. et al. Impact of qualitative endoscopic ultrasonography on fatty pancreas at a referral medical center. *JGH Open*. 2021; 6(1): 44–9. DOI: 10.1002/jgh3.12692. PMID: 35071787; PMCID: PMC8762627.
 24. Kim J., Albakheet S.S., Han K. et al. Quantitative MRI Assessment of Pancreatic Steatosis Using Proton Density Fat Fraction in Pediatric Obesity. *Korean J Radiol*. 2021; 22(11): 1886–93. DOI: 10.3348/kjr.2020.1343. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34269534; PMCID: PMC8546128.
 25. Kim S.Y., Kim H., Cho J.Y. et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology*. 2014;271(1):104–12. DOI: 10.1148/radiol.13122883. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24475851.
 26. Koyuncu Sokmen B., Sahin T., Oral A. et al. The comparison of pancreatic and hepatic steatosis in healthy liver donor candidates. *Sci Rep*. 2021;11(1):4507. DOI: 10.1038/s41598-021-83871-0. PMID: 33627704; PMCID: PMC7904852.
 27. Kuschner M.C., Bloch K.V., Szklo M. et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016; 50(Suppl 1): 11. DOI: 10.1590/S01518-8787.2016050006701. Epub 2016 Feb 23. Erratum in: *Rev Saude Publica*. 2016;50:11serr. PMID: 26910546; PMCID: PMC4767042.
 28. Kwak M.S., Kim D. Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. *Korean J Intern Med*. 2018; 33(1): 64–74. DOI: 10.3904/kjim.2017.343. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29202557; PMCID: PMC5768549.
 29. Lesmana C.R., Pakasi L.S., Inggriani S. et al. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:174. DOI: 10.1186/s12876-015-0404-1. PMID: 26652175; PMCID: PMC4677042.
 30. Malik V.S., Schulze M.B., Hu F.B. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):274–88. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.274. PMID: 16895873; PMCID: PMC3210834.
 31. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). World-wide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390(10113): 2627–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29029897; PMCID: PMC5735219.
 32. Oliveira N.M., Ferreira F.A., Yonamine R.Y., Chehter E.Z. Antiretroviral drugs and acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: is there any association? A literature review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014; 12(1): 112–9. DOI: 10.1590/s1679-45082014rw2561. PMID: 24728257; PMCID: PMC4898250.
 33. Ou H.Y., Wang C.Y., Yang Y.C. et al. The association between nonalcoholic fatty pancreas disease and diabetes. *PLoS One*. 2013;8(5):e62561. DOI: 10.1371/journal.pone.0062561. PMID: 23671610; PMCID: PMC3643962.
 34. Paul J., Shihaz AVH. Pancreatic steatosis: a new diagnosis and therapeutic challenge in gastroenterology. *ArqGastroenterol*. 2020;57(2):216–20. DOI: 10.1590/s0004-2803.202000000-27. PMID: 32490903.

35. Pezzilli R., Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J Diabetes*. 2014; 5(4): 415–9. DOI: 10.4239/wjd.v5.i4.415. PMID: 25126389; PMCID: PMC4127578.
36. Pham Y.H., Bingham B.A., Bell C.S. et al. Prevalence of Pancreatic Steatosis at a Pediatric Tertiary Care Center. *South Med J*. 2016;109(3):196–8. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000432. PMID: 26954660.
37. Pinnick K.E., Collins S.C., Londos C. et al. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(3):522–30. DOI: 10.1038/oby.2007.110. Epub 2008 Jan 17. PMID: 18239594.
38. Pitt H.A. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford)*. 2007;9(2):92–7. DOI: 10.1080/13651820701286177. PMID: 18333122; PMCID: PMC2020794.
39. Sahoo K., Sahoo B., Choudhury A.K. et al. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(2):187–92. DOI: 10.4103/2249-4863.154628. PMID: 25949965; PMCID: PMC4408699.
40. Saisho Y., Butler A.E., Meier J.J. et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat*. 2007;20(8):933–42. DOI: 10.1002/ca.20543. PMID: 17879305; PMCID: PMC2680737.
41. Sasaki M., Nakanuma Y., Ando H. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas in a patient with cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Pathol Int*. 1998; 48(7): 566–8. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1998.tb03951.x. PMID: 9701022.
42. Shah N., Rocha J.P., Bhutiani N., Endashaw O. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease. *Nutr Clin Pract*. 2019;34 (Suppl. 1): S49–56. DOI: 10.1002/ncp.10397. PMID: 31535735.
43. Silva LLSE., Fernandes MSS., Lima E.A. et al. Fatty Pancreas: Disease or Finding? *Clinics (Sao Paulo)*. 2021; 76: e2439. DOI: 10.6061/clinics/2021/e2439. PMID: 33624707; PMCID: PMC7885852.
44. Smits M.M., van Geenen E.J. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(3):169–77. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.4. Epub 2011 Feb 8. PMID: 21304475.
45. Stepanov Yu.M., Zavhorodnia N.Yu., Lukianenko O.Yu. et al. Influence of Pancreatic Steatosis on the Structural Changes of the Liver and Pancreas in Children with Overweight and Obesity. *Gastroint Hepatol Dig Dis*. 2018; 1(2): 1–4.
46. Stepanov Yu.M., Lukianenko O.Yu., Zavhorodnia N.Yu. Zdorov'ye Rebenka. Influence of pancreatic steatosis severity on the course of pediatric nonalcoholic fatty pancreas disease. 2017;12:670–6. DOI: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112835.
47. Tariq H., Nayudu S., Akella S. et al. Non-Alcoholic Fatty Pancreatic Disease: A Review of Literature. *Gastroenterology Res*. 2016;9(6):87–91. DOI: 10.14740/gr731w. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28058076; PMCID: PMC5191895.
48. Thyfault J.P., Rector R.S. Exercise Combats Hepatic Steatosis: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Diabetes*. 2020;69(4):517–24. DOI: 10.2337/dbi18-0043. PMID: 32198195; PMCID: PMC7085252.
49. Tirkes T., Jeon C.Y., Li L. et al. Association of Pancreatic Steatosis With Chronic Pancreatitis, Obesity, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pancreas*. 2019;48(3):420–6. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001252. PMID: 30747825; PMCID: PMC6689133.
50. Ulasoglu C., Tekin Z.N., Akan K., Yavuz A. Does Non-alcoholic Pancreatic Steatosis Always Correlate with Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Clin Exp Gastroenterol*. 2021;14:269–75. DOI: 10.2147/CEG.S317340. PMID: 34149286; PMCID: PMC8205613.
51. Uygun A., Kadayifci A., Demirci H. et al. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med*. 2015; 26(1): 37–41. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.11.007. Epub 2014 Dec 7. PMID: 25491010.
52. Van Geenen E.J., Smits M.M., Schreuder T.C. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas*. 2010;39(8):1185–90. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f6fce2. PMID: 20871475.
53. Varayu Prachayakul, Pitulak Aswakul. Pancreatic Steatosis: What Should Gastroenterologists Know? *Journal of the Pancreas*. 2015; 16(3): 227–31. DOI: 10.6092/1590-8577/2987.
54. Wang C.Y., Ou H.Y., Chen M.F. et al. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(1): e000297. DOI: 10.1161/JAHA.113.000297. PMID: 24572250; PMCID: PMC3959709.
55. Weng S., Zhou J., Chen X. et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11293. DOI: 10.1097/MD.00000000000011293. PMID: 29953011; PMCID: PMC6039627.
56. Wu W.C., Wang C.Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:77. DOI: 10.1186/1475-2840-12-77. PMID: 23688357; PMCID: PMC3682938.
57. Żendzian-Piotrowska M., Łukaszuk B., Maciejczyk M. et al. High-fat, high-protein, and high-carbohydrate diets affect sphingolipid profile in pancreatic steatosis in Wistar rats. *Nutrition*. 2019;60:197–205. DOI: 10.1016/j.nut.2018.10.006. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30612040.
58. Zhang Y., Li J., Xu Y. Association of Incidence between Pancreatic Adipose Infiltration and Metabolic Syndrome: A Literature Review and Meta-analysis. *Comput Math Methods Med*. 2021;2021:5747558. DOI: 10.1155/2021/5747558. PMID: 34777565; PMCID: PMC8589484.
59. Zhou J., Li M.L., Zhang D.D. et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatol*. 2016;16(4):578–83. DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.008. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27050733.

DOI: 10.56871/4633.2022.37.29.005
УДК 577.18+615.33+616.3-06-002.1

ИЗМЕНЕНИЯ СОСТАВА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

© Алёна Борисовна Карасёва¹, Инесса Юрьевна Буровенко²,
Анна Николаевна Цапиева¹, Юрий Юрьевич Борщев², Александр Николаевич Суворов¹,
Михаил Михайлович Галагудза²

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

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

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

Поступила: 01.02.2022

Одобрена: 22.02.2022

Принята к печати: 01.03.2022

РЕЗЮМЕ. Цель работы — исследование изменений качественного и количественного состава кишечной микробиоты на модели синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), вызванного химически индуцированным колитом и осложненного антибиотик-индуцированным дисбиозом, у крыс стока Wistar под влиянием пробиотической терапии. Моделирование ССВО с использованием антимикробных препаратов широкого спектра действия характеризуется снижением титра потенциально полезных микроорганизмов при увеличении этого показателя для условно патогенных представителей, таких как *Proteus* spp., *K. oxytoca*. Отмечено снижение общего бактериального числа, представительства лактобацилл, бифидобактерий, *Akkermansia muciniphila* и *F. Prausnitzii* и увеличение относительного количества грамотрицательных бактерий. Для здоровых крыс в возрасте 12–14 недель характерно отсутствие в фекалиях таких условно патогенных представителей нормобиоты, как *Proteus* spp., *Klebsiella oxytoca* и *Enterobacter* spp. с их манифестацией после моделирования ССВО. При введении пробиотических штаммов крысам в возрасте 8–9 недель отмечается увеличение общего бактериального числа, *F. prausnitzii* с повышением колонизационной резистентности за счет роста популяции *Bacteroides* spp. Исследование причин данных различий важно для понимания перспектив применения пробиотических препаратов в различных периодах онтогенеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром системной воспалительной реакции; антибиотик-индуцированный дисбиоз; пробиотики.

CHANGES IN THE COMPOSITION OF GUT MICROBIOTA IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN RATS OF DIFFERENT AGES

© Alena B. Karaseva¹, Inessa Yu. Burovenko², Anna N. Tsapieva¹, Yuriy Yu. Borshchev²,
Aleksandr N. Suvorov¹, Mikhail M. Galagudza¹

¹ Institute of Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, Akademika Pavlova str., 12

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

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

Received: 01.02.2022

Revised: 22.02.2022

Accepted: 01.03.2022

SUMMARY. The aim of this work was to study qualitative and quantitative changes in gut microbiota in an experimental model of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) caused by chemically induced colitis and complicated by antibiotic-induced dysbiosis in Wistar rats under the influence of probiotic therapy. Modeling of SIRS using broad-spectrum antimicrobials was characterized by a decrease in titer of potentially beneficial microorganisms with an increase in titer of opportunistic representatives, such as *Proteus* spp., *K. oxytoca*. There was a decrease in the total bacterial number, suppressed representation of *lactobacilli*, *bifidobacteria*, *Akkermansia muciniphila* and *F. prausnitzii* and an increase in the relative number of gram-negative bacteria. Healthy rats aged 12–14 weeks were marked by the absence of such conditionally pathogenic representatives of normobiota as *Proteus* spp., *Klebsiella oxytoca* and *Enterobacter* spp. in the faeces with their manifestation after the SIRS simulation. When probiotic strains were administered to rats aged 8–9 weeks, there was an increase in the total bacterial number and *F. prausnitzii* with increased colonization resistance due to the growth of the *Bacteroides* spp. population. The study of the causes of these differences is important for understanding the prospects for the use of probiotic drugs in different periods of ontogenesis.

KEY WORDS: systemic inflammatory response syndrome; antibiotic-induced dysbiosis; probiotics.

ВВЕДЕНИЕ

Глобальный характер распространения ожирения [10], воспалительных заболеваний кишечника [24], заболеваний сердечно-сосудистой системы [14] в связи с изменениями качественного и количественного состава кишечной микробиоты [6, 17, 28] вследствие антибиотик-индуцированного дисбиоза (АИД) [7, 22] в настоящее время можно рассматривать как отдельный патогенетический комплекс. Экспериментальное моделирование отмеченных ко- и полиморбидных состояний требует изучения влияния факторов пола, возраста, наследственности, диеты и прочих с целью доклинических исследований лекарственных препаратов.

К настоящему времени для определения эффективности пробиотических препаратов нами разработана модель синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), включающая первичное висцеральное ожирение (ПВО), АИД и химически индуцированный колит (ХИК) [1]. Ранее при проведении исследований на данной модели показано влияние базового микробного статуса экспериментальных животных [3, 9], их пола [8] и качества жиров в диете [2] на устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению. В наших предыдущих опытах животным со статусом SPF для моделирования АИД внутрижелудочно вводили антими-

кробные препараты (АМП) широкого спектра действия в виде смеси амоксициллина, метронидазола и кларитромицина при соблюдении базового протокола эксперимента, в некоторых случаях нами отмечены противоречивые показатели в группе моделирования ССВО, что, несомненно, исключает возможность однозначной интерпретации результатов опыта или доклинического исследования.

Учитывая исследование роли кишечной микробиоты в патогенезе моделируемых состояний в эксперименте, исключительно важным представляется как относительное постоянство микробного статуса экспериментальных животных перед опытом, так и воспроизводимость изменений качественного и количественного состава кишечной микробиоты по ходу эксперимента. Хорошо известно, что возбудители инвазивных заболеваний не только потенциально опасны для животных и человека, но и искажают результаты исследований. Примерами таких инфекций с оральным и воздушно-капельным путем передачи могут служить гепатозентротропный вирус гепатита мышей (MHV) (coronavirus), возбудители пневмонии *Pneumonia virus* мышей (PVM) (*paramyxovirus*), *Coronavirus* крыс (RCV) (coronavirus), *Klebsiella pneumoniae*; заболеваний кожи и абсцессов — *Staphylococcus aureus*; энтеритов — *Enterobacter* sp., инфекции мочевыводящих путей, абсцессов, дерматитов, энтеритов — некоторые серотипы

Escherichia coli и *Proteus sp.* и многие другие [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данной работы — анализ собственных данных об изменении качественного и количественного состава кишечной микробиоты в фекалиях у крыс-самцов стока Wistar двух возрастных групп, полученных методом ПЦР-РВ (Колонофлор-16) на модели ССВО с последующей пробиотической коррекцией с помощью смеси штаммов *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* для оценки возможной связи имеющихся микробиологических, иммунологических и физиологических параметров.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Wistar SPF статуса (г. Пущино), содержащихся в условиях барьерного вивария, в соответствии с Директивой Европейского совета по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными. Было проведено 2 серии экспериментов: 1) крысы с массой тела от 320 до 350 грамм (взрослые: 12–14 недель); 2) крысы с массой тела от 220 до 250 грамм (молодые: 8–9 недель). Разработанная нами модель химически индуцированного колита, сопровождающаяся синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), подробно описана ранее [3]. Животные случайным образом распределялись в одну из трех групп ($n=10\text{--}12$ в каждой группе): 1) контроль (КТР): крысы получали стандартный корм *ad libitum* с ежедневным внутрижелудочным введением 4 мл питьевой воды в течение 28 дней; 2) ПВО + ХИК + АИД (СВО): животные в течение 28 дней до ХИК в дополнение к стандартной диете внутрижелудочно ежедневно получали 4 мл смеси раствора 1 г сахарозы и 2 г полиненасыщенных жиров; далее им одноразово ректально вводили 1 мл смеси 3% раствора уксусной кислоты и 3% раствора этанола; с этого же дня животным внутрижелудочно вводили 1 мл раствора смеси амоксициллина, метронидазола и кларитромицина (АМК) по 15 мг каждого антимикробного препарата на крысу, каждые 24 часа в течение 3 суток; в течение последующих пяти дней перорально вводили 1 мл физиологического раствора; 3) пробиотическая коррекция (ПРК): крысам, прошедшим процедуры согласно предыдущему протоколу, вместо

1 мл физиологического раствора в течение 8 дней вводили 1 мл раствора смеси пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) в концентрации 10×8 КОЕ на одно животное.

Через 8 дней после ХИК на фоне соответствующей диеты животных наркотизировали изофлураном, брали цельную кровь из задней поллой вены для иммунологического анализа. Уровень фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкинов-1 α , -2, -6, -8, -10 (IL-1 α , -2, -6, -8, -10) оценивали иммуноферментным методом (MR-96A, Mindray, Китай). Отбирались также пробы фекалий для генетического исследования толстокишечной микробиоты. Использовали метод ПЦР-РВ с использованием реагентов для выделения ДНК из образцов фекалий (QIAamp DNA Stool Mini Kit, США, Интерлаб-сервис) и комплекта реагентов «Колонофлор-16» ООО «Альфалаб». На протяжении всего эксперимента ежедневно с 9 до 10 утра проводили оценку клинического статуса животных, потребления корма и воды, а также массы тела животных.

Для каждого из определяемых показателей в группе рассчитывали медианные значения (М) и стандартное отклонение ($\pm SD$). Статистический анализ результатов исследований по отношению к контролю КТР или группе сравнения СВО проводился с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни (программный пакет STATISTICA 9.0). Для проверки различий микробного состава между группами крыс в качестве данных для анализа использовались десятичные логарифмы полученных значений КОЕ/г для каждой из определяемых групп бактерий методом ПЦР-РВ. Значимыми считались различия при $p < 0,05$. Выбор критериев оценки различий для данных, полученных в малых выборках, проводился на общепринятых основаниях [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании проводили анализ изменений количественного состава ряда представителей кишечной микробиоты у крыс на модели ССВО (группа СВО) относительно контроля (группа КТР), а также в результате введения пробиотических бактерий (группа ПРК) для оценки эффекта пробиотической терапии.

В таблице 1 представлены медианные значения числа различных бактерий, обнаруженные в фекалиях молодых (8–9 недель) и

Таблица 1

Медианы значений численности бактерий, выраженных в lgKOE/гр, выявленных в составе кишечной микробиоты крыс методом ПЦР-РВ

Экспериментальная серия	Взрослые крысы (320–350 г)			Молодые крысы (220–250 г)		
Группы	КТР	СВО	ПРК	КТР	СВО	ПРК
Общая бактериальная масса	11,65	8,30*	9,45*	12,00	10,30*	11,00
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,0	0,0 *	0,0 *	9,00***	6,95*	6,87*
<i>Bifidobacterium</i> spp.	6,9	0,0*	5,9*	8,0***	8,30	8,48
<i>Escherichia coli</i>	6,2	8,2*	8,2*	6,9***	9,0*	9,0*
<i>Bacteroides fragilis</i>	11,4	6,8*	6,9*	12,0	7,7*	10,7
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	7,4	0,0*	0,0*	8,5	0,0*	0,0*
<i>Akkermansia muciniphila</i>	11,2	0,0*	0,0*	10,2***	0,0*	0,0*
<i>Enterococcus</i> spp.	0,0	0,0*	0,0*	0,0	0,0	0,0
<i>S.aureus</i>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0,0	7,3*	6,7*	0,0	0,0	0,0
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	0,0	7,2*	6,9*	0,0	8,7*	8,90*
<i>Enterobacter</i> spp.	0,00	8,5 *	8,9* и **	0,0	10,0*	10,4*

* — $p < 0,05$ по отношению к КТР; ** — $p < 0,05$ по отношению к СВО, *** — $p < 0,05$ при сравнении групп КТР молодых и взрослых крыс

взрослых (12–14 недель) крыс методом ПЦР-РВ. Ни у молодых, ни у взрослых крыс методом ПЦР-РВ не были обнаружены *Citrobacter* spp., *Bacteroides thetaomicon*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Candida* spp., энтеропатогенные *Escherichia coli*, а также *Klebsiella pneumoniae* в составе кишечной микробиоты. Для молодых контрольных крыс в сравнении с взрослыми характерны значимо более высокие значения численности лактобацилл, бифидобактерий и *E. coli*. Наоборот, численность *Akkermansia muciniphila* была ниже у молодых крыс в сравнении с взрослыми, в то время как *Klebsiella oxytoca* и энтерококки не были обнаружены у молодых крыс. Различий в численности остальных бактерий между молодыми и взрослыми крысами не было выявлено.

Общее бактериальное число в обеих возрастных группах крыс исходно составляло по логарифмической шкале 10,6–12,6 lgKOE/гр и снижалось в среднем на два порядка в группах СВО. В группах, получающих пробиотики, было отмечено увеличение медианы значений общего числа бактерий, однако этот показатель не повышался до уровня группы контроля и достоверно не отличался от группы СВО.

В группе СВО у молодых крыс было определено существенно меньшее количество **лактобацилл** по отношению к контролю ($p < 0,05$), а в группе ПРК их численность

хотя и была больше, но значимо не отличалась от группы СВО. Количество лактобацилл у взрослых крыс в группе КТР было ниже, чем у более молодых животных (эти бактерии были найдены у 9 из 12 животных (75%). В группе СВО (12–14 недель) лактобациллы полностью отсутствовали. В группе ПРК (12–14 недель) лактобациллы в количестве в среднем 5 lgKOE/гр были обнаружены у трех взрослых крыс из 12 (25%). **Бифидобактерии**, обнаруженные у 100% взрослых крыс в контроле, в группе СВО встречаются только у четырех животных (33,3%), хотя средняя численность бифидобактерий при этом остается сопоставимой с группой контроля. В группе ПРК бифидобактерии обнаруживаются у восьми животных (66,7%) в сходных с группой контроля порядках. У молодых крыс во всех группах у 100% животных были обнаружены бифидобактерии, при этом их средняя численность значимо не отличалась от контроля ни в группе СВО, ни в группе ПРК. Количество непатогенных *Escherichia coli* в обеих возрастных когортах увеличивается в среднем на два порядка в группе СВО относительно контроля и не снижается после пробиотикотерапии. *Bacteroides fragilis* в группах СВО снижается почти на 4 порядка относительно контроля независимо от возраста животных, но при этом только у молодых крыс в группе ПРК отмечено повышение численности бактероидов до значений, сопоставимых с группой КТР.

У взрослых крыс не выявлено увеличения численности бифидобактерий после пробиотикотерапии. *Faecalibacterium prausnitzii* были обнаружены в контрольных группах у 100% молодых и взрослых крыс в количестве приблизительно 7–10 lgKOE/гр, а в группах СВО полностью отсутствовали у взрослых крыс, у молодых были найдены только у одного животного в значении 12 lgKOE/гр. После применения пробиотиков *F. prausnitzii* были выявлены только у 4 молодых крыс (40%) в сниженных относи-

тельно группы КТР количествах, у взрослых крыс полностью отсутствовали. Изменение численности *Akkermansia muciniphila* сходно с изменением *F. prausnitzii*. Исходно обнаруженные у 100% животных аккермансии полностью отсутствуют в группах СВО. В группе ПРК выявляются только у одного молодого животного (10%), у взрослых — отсутствуют. *Enterococcus* spp. были обнаружены только у двух взрослых животных в контрольной группе. *S. aureus* не были выявлены у взрослых

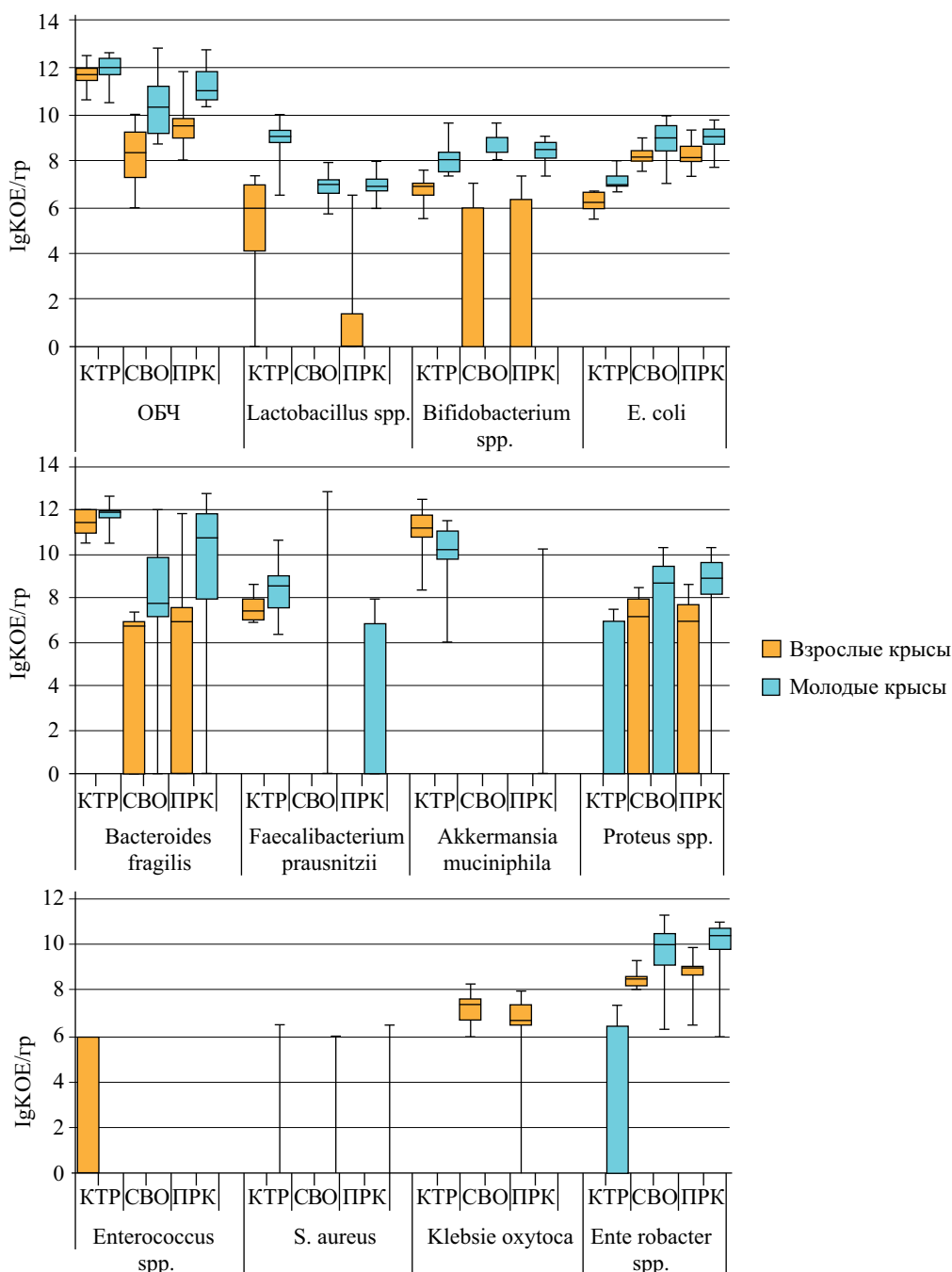


Рис. 1. Количественный состав кишечной микробиоты взрослых крыс (массой 320–350 грамм) и молодых крыс (массой 220–250 грамм) из различных групп

животных, а у молодых были найдены в каждой из трех групп в единичных случаях (у 1–2 животных, что составляет от 9 до 20% в зависимости от группы) в значениях около 6 IgKOE/гр. *Klebsiella oxytoca* была найдена только у взрослых крыс и только в группах СВО и ПРК. *Proteus* spp. не был обнаружен у взрослых крыс в группе КТР, а у молодых крыс в этой группе был найден у 41,7% животных. В группе СВО протей был найден уже у 58,3% крыс независимо от возраста. В группах ПРК не обнаружено достоверного снижения численности протей относительно групп СВО. *Enterobacter* spp. также не были обнаружены в контрольной группе взрослых крыс, у молодых крыс были найдены у 4 животных (33,3%), при этом их численность значительно возрастала в группах СВО, в которых энтеробактеры были найдены уже у 100% животных в более высоких количествах относительно контроля. Эти значения не менялись в группах ПРК и оставались такими же, как и в группах СВО.

На рисунке 1 показано распределение численности микроорганизмов в различных группах крыс. При оценке изменения микробиоты в результате СВО было выявлено, что в обеих возрастных группах крыс наблюдается значимое снижение общей численности бактерий (ОБЧ), в частности представителей *Lactobacillus* spp., *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides* spp. относительно группы контроля КТР. И наоборот, было отмечено повышение во всех группах относительно контроля численности *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris/mirabilis*, *K. oxytoca* и *Enterobacter* spp., причем у взрослых крыс представители трех перечисленных родов бактерий не были вовсе обнаружены в группе КТР.

Похожий характер изменений в большинстве случаев в группах после моделирования СВО показывает, что на этих сроках наблюдения не происходит восстановления нормобиоты, а в ряде случаев СВО способствует манифестации условно-патогенной микрофлоры. Применение же пробиотических препаратов на основе лактобактерий и бифидобактерий способствует некоторому увеличению численности этих бактерий в тестах. Кроме того, на фоне применения пробиотиков имеется тенденция к повышению численности *Bacteroides fragilis* и *F. prausnitzii* у молодых животных.

Результаты ИФА-анализа крови у взрослых крыс в группах показаны в таблице 2, а у молодых крыс — в таблице 3.

По отношению к контролю у крыс из групп СВО отмечено увеличение концентрации в

Таблица 2

Уровни исследованных цитокинов в крови крыс массой 320–350 грамм в группах КТР, СВО и ПРК, n=10

Цитокины	Группа		
	КТР	СВО	ПРК
TNF-α	5,4±1,4	10,2±3,7*	6,9±2,6**
IL-1a	118±18	88±29	34±15*
IL-2	4,2±1,2	4,7±2,1	2,9±0,7*
IL-6	1,7±0,5	2,4±0,7*	2,0±0,9
IL-8	8,4±1,4	6,4±1,2	5,0±1,6*
IL-10	10,3±4,1	22,5±7,2*	11,7±0,9**

* — p<0,05 по отношению к КТР; ** — p <0,05 по отношению к СВО.

Таблица 3

Средние показатели ИФА-исследований крови крыс массой 220–250 грамм в группах, n=10

Цитокины	Группа		
	КТР	СВО	ПРК
TNF-α	7,0±1,8	9,6±1,8*	3,7±2,4**
IL-1a	32±11	51±18*	31±19**
IL-2	0,58±0,39	1,85±1,05	0,39±0,62
IL-6	4,3±0,9	6,7±2,1	6,2±2,7
IL-8	2,2±1,1	7,8±1,4*	1,5±1,7**
IL-10	92±27	11±5*	48±33**

* — p <0,05 по отношению к КТР\$ ** — p <0,05 по отношению к СВО.

крови TNF-α, TGF-β, и IL-6, IL-10. Напротив, в группе ПРК отмечено уменьшение цитокинов TNF-α, IL-1a, IL-2, IL-8. По отношению к контролю в группе СВО отмечено значимое снижение концентрации IL-10 в сыворотке крови и увеличение TNF-α, IL-1a, IL-8, тогда как в группе ПРК отмечено увеличение концентрации TGF-β по отношению к контролю, а по отношению к СВО уменьшение показателей провоспалительных цитокинов IL-1a, IL-8 и TNF-α, и увеличение концентрации противовоспалительного IL-10.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изменения цитокинового статуса в крови после моделирования ССВО и пробиотической терапии у молодых и взрослых крыс носят схожий характер, с той разницей, что для IL-1a, IL-2 и IL-8 у молодых крыс на данном сроке определения отмечены более низкие значения, а для IL-6 и IL-10 — более высокие по сравнению с взрослыми крысами.

Анализ полученных результатов ПЦР-РВ в фекалиях показал определенную однонаправленность изменений качественного и количественного состава кишечной микробиоты и иммунологического статуса у крыс двух возрастных групп. Были также отмечены различия между молодыми и взрослыми крысами как в исходных показателях, так и в степени восстановления микробного состава в результате применения пробиотиков. Так, СВО привел к снижению численности грамположительных и увеличению грамотрицательных бактерий за исключением грамотрицательных *A. muciniphila* и *Bacteroides fragilis*, численность которых тоже снизилась в группах СВО. При этом среди бактерий, численность которых снизилась в результате действия повреждающих факторов, были те, что в норме оказывают существенное положительное влияние на организм хозяина. В их число входили лактобациллы и бифидобактерии, играющие важную роль в метаболизме углеводов, синтезе витаминов и антимикробных веществ, а также стимуляции иммунной системы [18, 21]. Отмечено, что у молодых крыс, демонстрирующих исходно более высокие значения численности бифидобактерий, не произошло их полной элиминации в результате моделирования ССВО.

Снижение уровня *A. muciniphila*, *F. prausnitzii* и *Bacteroides fragilis* исследователи связывают с негативными явлениями в организме хозяина. Например, пониженные уровни аккермансий и *F. prausnitzii* выявляются при болезни Крона и язвенном колите [20, 27, 29]. Кроме того, сниженное число аккермансий обнаруживается у пациентов с острым аппендицитом [25]. *F. prausnitzii* — один из основных продуцентов бутирата, являющегося важным энергетическим ресурсом для колоноцитов, обладающего к тому же противовоспалительным эффектом [12, 15]. Полученные в проведенном исследовании результаты подтвердили данные других авторов о том, что сниженные уровни аккермансий и *F. prausnitzii* могут быть маркером воспалительных заболеваний кишечника [16]. Важность присутствия *A. muciniphila* и *F. prausnitzii* в достаточном количестве в составе микробиоты кишечника позволяет рассматривать их в качестве новых перспективных пробиотиков [31, 15], хотя применение более привычных бифидобактерий и лактобацилл также стимулирует повышение титров *A. muciniphila* и *F. prausnitzii*, которое может быть показателем уменьшения воспаления, что и было продемонстрировано в данной работе.

Физиологическое значение представителей *Bacteroides* spp. связано с антагонистической

активностью, которую микробы проявляют к шигеллам, сальмонеллам и энтеропатогенным эшерихиям, в связи с чем увеличение числа этих бактерий в группах с пробиотической терапией можно рассматривать как позитивное явление.

При индуцировании СВО помимо снижения потенциально полезных микроорганизмов произошло увеличение условно патогенных представителей, таких как *Proteus* spp., *K. oxytoca*. Вызывает интерес факт присутствия протей у молодых контрольных животных по сравнению с взрослыми, с общим фактом роста этой популяции после моделирования ССВО. Протей — грамотрицательный факультативный анаэроб из группы условно патогенных микроорганизмов, относящийся к семейству энтеробактерий (*Enterobacteriaceae*), классу гамма-протеобактерии, типу протеобактерии (*Proteobacteria*). В норме *Proteus* spp. рассматриваются как условно патогенные комменсалы кишечника и встречаются в относительно низких количествах в составе микробиоты [13]. Представители этого рода являются причиной инфекций мочевыводящих путей [11]. Кроме того, в последнее время установлена роль *P. mirabilis* в патогенезе болезни Крона [30].

K. oxytoca — это грамотрицательные представители резидентной микробиоты кишечника, некоторые штаммы которых способны продуцировать цитотоксины, повреждающие эпителий кишечника и вызывающие антибиотик-ассоциированный геморрагический колит [26], а также некротизирующий энтероколит у новорожденных [19]. Рост численности грамотрицательных бактерий, в том числе *E. coli*, в группах СВО и ПРК может быть связан с использованием антимикробных препаратов, которые в большей степени воздействуют на грамположительные бактерии, в результате чего более устойчивые грамотрицательные бактерии получают преимущество для колонизации освободившейся ниши. Увеличение числа *K. oxytoca* в группе СВО и ПРК также, вероятно, связано с высокой устойчивостью клебсиелл к действию АМП.

Аналогично описана и картина манифестации *Enterobacter* spp., не обнаруженного у взрослых здоровых крыс, но выявленного в фекалиях у контрольных молодых животных. Энтеробактер в норме является комменсалом кишечника человека и животных, однако эти бактерии входят в группу ESKAPE — группу микроорганизмов с наиболее часто выявляемой мультирезистентностью к антибиотикам [23]. Именно поэтому увеличение

представительства *Enterobacter* spp. вместе с другими условно патогенными микроорганизмами этого семейства, такими как протей, клебсиелла и другие, заслуживает внимания для понимания степени выраженности дисбактериоза.

Необходимо заметить, что исходное отсутствие бактерий в группах КТР и дальнейшее их появление в группах СВО и ПРК, возможно, не является истинным отсутствием, а связано с порогом чувствительности метода ПЦР-РВ (например, согласно руководству к набору «Колонифлор», лактобациллы в концентрации ниже 10^5 КОЕ/гр не обнаруживаются в образцах фекалий). Возможно, по той же причине в группе молодых крыс не были найдены энтерококки, как и другие бактерии у взрослых крыс.

Таким образом, применение пробиотиков в выбранном режиме не способствовало полному восстановлению микробиоты к исходному уровню, однако проявило некоторый положительный бифидогенный эффект и увеличение колонизационной резистентности, что в большей степени отмечено для молодых крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Моделирование СВО с использованием антимикробных препаратов широкого спектра действия характеризуется существенным нарушением качественного и количественного состава кишечной микробиоты. Для взрослых здоровых крыс характерно отсутствие в фекалиях таких условно патогенных представителей нормобиоты, как *Proteus* spp. и *Enterobacter* spp. с их манифестацией после моделирования СВО. По сравнению с взрослыми животными, введение пробиотических штаммов молодым крысам сопровождается увеличением общего бактериального числа, бифидогенным эффектом и повышением колонизационной резистентности за счет роста популяции *Bacteroides* spp. Исследование причин данных различий важно для понимания перспектив применения пробиотических препаратов в различных периодах онтогенеза.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б. и др. Моделирование синдрома системной воспалительной реакции химической индукцией травмы толстого

- кишечника у крыс. Медицинская иммунология. 2020; 22(1): 87–98. DOI: 10.15789/1563-0625-MOS-1839.
2. Борщев Ю.Ю., Буровенко И.Ю., Карасева А.Б. и др. Влияние качественного состава высокожировой диеты на уровень цитокинов и устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии у крыс с синдромом системного воспалительного ответа. Медицинская иммунология. 2021; 23(5): 1089–1104. DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2166.
3. Борщев Ю.Ю., Минасян С.М., Буровенко И.Ю. и др. Антибиотик-индуцированный дисбиоз кишечника и устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению у крыс с различным микробиологическим статусом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 10 (158): 62–7. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-62-67.
4. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. М.: ВПК; 2005.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2000.
6. Abenavoli L., Scarpellini E., Colica C. et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019; 11(11): 2690. DOI: 10.3390/nu11112690.
7. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 2016; 22(6): 458–78. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.04.003.
8. Borshchev Y.Y., Burovenko I.Y., Borshcheva O.V. et al. Age-related factors in experimental modeling of polymorbidity and probiotic therapy for manifestations of systemic inflammatory response syndrome. *Adv. Gerontol*. 2021; 11(3): 254–60. DOI: 10.1134/S2079057021030024.
9. Borshchev Y.Y., Sinita A.V., Zakharchenko M.M. et al. Effect of antibiotic-induced dysbiosis and its correction with probiotics on myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in spf rats. *Bull Exp Biol Med*. 2019; 166(4): 440–3. DOI: 10.1007/s10517-019-04368-5.
10. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr*. 2019; 10(1): 4–9. DOI: 10.1093/advances/nmy055.
11. Coker C., Poore C.A., Li X., Mobley H.L. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* urinary tract infection. *Microbes Infect*. 2000; 2(12): 1497–505. DOI: 10.1016/s1286-4579(00)01304-6.
12. Donohoe D.R., Garge N., Zhang X. et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab*. 2011; 13(5): 517–26. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.02.018.
13. Hamilton A.L., Kamm M.A., Ng S.C., Morrison M. *Proteus* spp. as Putative Gastrointestinal Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(3): e00085-17. DOI: 10.1128/CMR.00085-17.
14. Jokinen E. Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Pediatr*. 2015; 67(1): 25–32. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25387321.

15. Lopez-Siles M., Duncan S., Garcia-Gil L., Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J.* 2017; 11: 841–52. DOI: 10.1038/ismej.2016.176.
16. Lopez-Siles M., Enrich-Capó N., Aldeguer X. et al. Alterations in the Abundance and Co-occurrence of Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii in the Colonic Mucosa of Inflammatory Bowel Disease Subjects. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 281. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00281.
17. Mentella M.C., Scaldaferri F., Pizzoferrato M. et al. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients.* 2020; 12(4): 944. DOI: 10.3390/nu12040944.
18. O'Callaghan A., van Sinderen D. Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2016; 7: 925. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00925.
19. Paveglio S., Ledala N., Rezaul K. et al. Cytotoxin-producing Klebsiella oxytoca in the preterm gut and its association with necrotizing enterocolitis. *Emerg Microbes Infect.* 2020; (1): 1321–9. DOI: 10.1080/22221751.2020.1773743.
20. Png C.W., Lindén S.K., Gilshenan K.S. et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(11): 2420–8. DOI: 10.1038/ajg.2010.281.
21. Qi H., Li Y., Yun H. et al. Lactobacillus maintains healthy gut mucosa by producing L-Ornithine. *Commun Biol.* 2019; 2: 171. DOI: 10.1038/s42003-019-0424-4.
22. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L. et al. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 572912. DOI: 10.3389/fcimb.2020.572912.
23. Rice L.B. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *The Journal of Infectious Diseases.* 2008; 197(8): 1079–81. DOI: 10.1086/533452.
24. Singh S., Dulai P.S., Zarrinpar A. et al. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14(2): 110–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.181.
25. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Baucke V. et al. Acute appendicitis is characterised by local invasion with Fusobacterium nucleatum/necrophorum. *Gut.* 2011; 60(1): 34–40. DOI: 10.1136/gut.2009.191320.
26. Unterhauser K., Pörtl L., Schneditz G. et al. Klebsiella oxytoca enterotoxins tilimycin and tilivalline have distinct host DNA-damaging and microtubule-stabilizing activities. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2019; 116(9): 3774–83. DOI: 10.1073/pnas.1819154116.
27. Wang L., Tang L., Feng Y. et al. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumorigenesis by modulation of CD8⁺ T cells in mice. *Gut.* 2020; 0: 1–10. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320105.
28. Wang Z., Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. *Protein Cell.* 2018; 9(5): 416–31. DOI: 10.1007/s13238-018-0549-0.
29. Yuan C., Jun S., Zhi H. R. Association between Faecalibacterium prausnitzii Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Gastroenterology Research and Practice.* 2014; 2014: 872725. DOI: 10.1155/2014/872725.
30. Zhang J., Hoedt E.C., Liu Q. et al. Elucidation of Proteus mirabilis as a Key Bacterium in Crohn's Disease Inflammation. *Gastroenterology.* 2021; 160(1): 317–30.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.036.
31. Zhang T., Ji X., Lu G., Zhang F. The potential of Akkermansia muciniphila in inflammatory bowel disease. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021; 105: 5785–94. DOI: 10.1007/s00253-021-11453-1.

REFERENCES

1. Borshhev Ju.Ju., Burovenko I.Ju., Karaseva A.B. i dr. Modelirovanie sindroma sistemnoj vospalitel'noj reakcii himicheskoy indukcij travmy tolstogo kishechnika u krys. [Modeling of systemic inflammatory response syndrome by chemical induction of colon injury in rats]. *Medicinskaja immunologija.* 2020; 22(1): 87–98. DOI: 10.15789/1563-0625-MOS-1839. (in Russian)
2. Borshhev Ju.Ju., Burovenko I.Ju., Karaseva A.B. i dr. Vlijanie kachestvennogo sostava vysokozhirovoy diety na uroven' citokinov i ustojchivost' miokarda k ishemii-reperfuzii u krys s sindromom sistemnogo vospalitel'nogo otveta. [Effect of the qualitative composition of a high-fat diet in rats with systemic inflammatory response syndrome upon myocardial resistance to ischemic-reperfusion injury and cytokine levels]. *Medicinskaja immunologija.* 2021; 23(5): 1089–1104. DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2166. (in Russian)
3. Borshhev Ju.Ju., Minasjan S.M., Burovenko I.Ju. i dr. Antibiotik-inducirovannyj disbioz kishechnika i ustojchivost' miokarda k ishemicheskomu-reperfuzionnomu povrezhdeniju u krys s razlichnym mikrobiologicheskim statusom. [Antibiotic-Induced Intestinal Dysbiosis And Myocardial Tolerance To Ischemia-Reperfusion Injury In Rats With Different Microbiological Status]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastroenterologija.* 2018; 10(158): 62–7. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-62-67. (in Russian)
4. Karkishhenko N.N. Osnovy biomodelirovanija. [Fundamentals of biomodeling]. Moskva: VPK Publ.; 2005. (in Russian)
5. Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. [Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA]. Moskva: MediaSfera Publ.; 2000. (in Russian)

6. Abenavoli L., Scarpellini E., Colica C. et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019; 11(11): 2690. DOI: 10.3390/nu11112690.
7. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 2016; 22(6): 458–78. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.04.003.
8. Borshchev Y.Y., Burovenko I.Y., Borshcheva O.V. et al. Age-related factors in experimental modeling of polymorbidity and probiotic therapy for manifestations of systemic inflammatory response syndrome. *Adv. Gerontol*. 2021; 11(3): 254–60. DOI: 10.1134/S2079057021030024.
9. Borshchev Y.Y., Sinitsa A.V., Zakharchenko M.M. et al. Effect of antiobiotic-induced disbiosis and its correction with probiotics on myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in spf rats. *Bull Exp Biol Med*. 2019; 166(4): 440–3. DOI: 10.1007/s10517-019-04368-5.
10. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr*. 2019; 10(1): 4–9. DOI: 10.1093/advances/nmy055.
11. Coker C., Poore C.A., Li X., Mobley H.L. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* urinary tract infection. *Microbes Infect*. 2000; 2(12): 1497–505. DOI: 10.1016/s1286-4579(00)01304-6.
12. Donohoe D.R., Garge N., Zhang X. et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab*. 2011; 13(5): 517–26. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.02.018.
13. Hamilton A.L., Kamm M.A., Ng S.C., Morrison M. *Proteus* spp. as Putative Gastrointestinal Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(3): e00085-17. DOI: 10.1128/CMR.00085-17.
14. Jokinen E. Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Pediatr*. 2015; 67(1): 25–32. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25387321.
15. Lopez-Siles M., Duncan S., Garcia-Gil L., Martinez-Medina M. *Faecalibacterium prausnitzii*: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J*. 2017; 11: 841–52. DOI: 10.1038/ismej.2016.176.
16. Lopez-Siles M., Enrich-Capó N., Aldeguer X. et al. Alterations in the Abundance and Co-occurrence of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* in the Colonic Mucosa of Inflammatory Bowel Disease Subjects. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018; 8: 281. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00281.
17. Mentella M.C., Scaldaferri F., Pizzoferrato M. et al. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. 2020; 12(4): 944. DOI: 10.3390/nu12040944.
18. O'Callaghan A., van Sinderen D. Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2016; 7: 925. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00925.
19. Paveglia S., Ledala N., Rezaul K. et al. Cytotoxin-producing *Klebsiella oxytoca* in the preterm gut and its association with necrotizing enterocolitis. *Emerg Microbes Infect*. 2020; (1): 1321–9. DOI: 10.1080/22221751.2020.1773743.
20. Png C.W., Lindén S.K., Gilshenan K.S. et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(11): 2420–8. DOI: 10.1038/ajg.2010.281.
21. Qi H., Li Y., Yun H. et al. *Lactobacillus* maintains healthy gut mucosa by producing L-Ornithine. *Commun Biol*. 2019; 2: 171. DOI: 10.1038/s42003-019-0424-4.
22. Ramirez J., Guarner F., Bustos Fernandez L. et al. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 572912. DOI: 10.3389/fcimb.2020.572912.
23. Rice L.B. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008; 197(8): 1079–81. DOI: 10.1086/533452.
24. Singh S., Dulai P.S., Zarrinpar A. et al. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(2): 110–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.181.
25. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Baucke V. et al. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*. *Gut*. 2011; 60(1): 34–40. DOI: 10.1136/gut.2009.191320.
26. Unterhauser K., Pörtl L., Schneditz G. et al. *Klebsiella oxytoca* enterotoxins tilimycin and tilivalline have distinct host DNA-damaging and microtubule-stabilizing activities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019; 116 (9): 3774–83. DOI: 10.1073/pnas.1819154116.
27. Wang L., Tang L., Feng Y. et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumorigenesis by modulation of CD8⁺ T cells in mice. *Gut*. 2020; 0: 1–10. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320105.
28. Wang Z., Zhao Y. Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. *Protein Cell*. 2018; 9(5): 416–31. DOI: 10.1007/s13238-018-0549-0.
29. Yuan C., Jun S., Zhi H. R. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Gastroenterology Research and Practice*. 2014; 2014: 872725. DOI: 10.1155/2014/872725
30. Zhang J., Hoedt E.C., Liu Q. et al. Elucidation of *Proteus mirabilis* as a Key Bacterium in Crohn's Disease Inflammation. *Gastroenterology*. 2021; 160(1): 317–30.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.036.
31. Zhang T., Ji X., Lu G., Zhang F. The potential of *Akkermansia muciniphila* in inflammatory bowel disease. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021; 105: 5785–94. DOI: 10.1007/s00253-021-11453-1.

ПОНЯТИЕ АСТЕНИИ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

© Юрий Павлович Успенский^{1, 2}, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2},
Кямаля Низамитдиновна Наджафова¹

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

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

Контактная информация: Кямаля Низамитдиновна Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID: 0000-0002-8419-0272

Поступила: 28.12.2021

Одобрена: 28.01.2022

Принята к печати: 01.03.2022

РЕЗЮМЕ. Астения является одной из наиболее распространенных неспецифических форм реагирования центральной нервной системы на самые разнообразные внешние и внутренние трудности. Согласно уровню обращаемости за медицинской помощью, более 60% жалоб пациентов приходится на долю связанных с астеническим синдромом, подобные расстройства наблюдаются у всех категорий населения. Проблеме астении посвящена данная лекция для врачей, в ней рассматриваются различные трактовки термина «астения», частота встречаемости астенических расстройств в клинике внутренних болезней, история формирования представлений об астеническом синдроме, особенности психосоматического статуса больных с астеническими расстройствами, а также этиопатогенез и подходы к классификации астенических расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: астения; астенический синдром; астеническое состояние; неврастения; церебрастения.

THE CONCEPT OF ASTHENIA IN THE CLINIC OF INTERNAL DISEASES

© Yuri P. Uspenskiy^{1, 2}, Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Kyamalya N. Nadzhafova¹

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

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

Contact information: Kyamalya N. Nadzhafova — Assistant of Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: kyamalyok@yandex.ru ORCID: 0000-0002-8419-0272

Received: 28.12.2021

Revised: 28.01.2022

Accepted: 01.03.2022

SUMMARY. Asthenia is one of the most common nonspecific forms of the central nervous system's response to a wide variety of external and internal difficulties. According to the level of medical care, more than 60% of patient complaints are related to asthenic syndrome. These disorders are observed in all categories of the population. This lecture for doctors is devoted to asthenia, it examines various interpretations of the term asthenia, the frequency of occurrence of asthenic disorders in the clinic of internal diseases, the history of the formation of ideas about asthenic syndrome, features of the psychosomatic status of patients with asthenic disorders, as well as etiopathogenesis and approaches to the classification of asthenic disorders.

KEY WORDS: asthenia; asthenic syndrome; asthenic condition; neurasthenia; cerebrasthenia.

ПОНЯТИЕ АСТЕНИИ. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Астения (от греч. *asthénēia* — бессилие, слабость) — болезненное состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью и истощаемостью с крайней неустойчивостью настроения, ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов. Данное определение астении указано в Большой советской энциклопедии. Кроме того, под астенией понимают патологическую усталость после нормальной активности, сопровождающуюся снижением энергии, необходимой для обеспечения нормальной жизнедеятельности и внимания, резкое снижение работоспособности.

Астения — одна из наиболее распространенных неспецифических форм реагирования центральной нервной системы на самые разнообразные внешние и внутренние трудности (Николаева В.В., 1987). Г.К. Ушаков (1978) отмечает, что в клинической картине пограничных психических расстройств любого круга астенические расстройства всегда наличествуют и являются основой как для формирования навязчивостей, так и для иных форм пограничных расстройств (истерических, эксплозивных), приобретая в этих случаях новые клинические качества.

По мнению М.В. Коркиной и В.Л. Иванова, астения является самым типичным проявлением соматогенных расстройств, которая нередко бывает так называемым стержневым или сквозным синдромом в клинике внутренних болезней. Именно астения, отмечают авторы, в настоящее время в связи с патоморфозом соматогенных психических расстройств может быть единственным проявлением психических изменений. В случае возникновения психотического состояния астения, как правило, может быть его дебютом, а также завершением [6].

В литературе синонимами термина «астения» являются астеническое состояние, астенический синдром, астеническая реакция, нервно-психическая слабость. Как правило, астенические состояния сопровождаются вялостью, сонливостью, раздражительностью, а в сознании пациентов преобладает чувство усталости и разбитости. Следует особо подчеркнуть, что, будучи причисленными к

наиболее легким синдромам, астенические расстройства часто приводят к значительному снижению работоспособности пациентов, нарушают их привычную жизнедеятельность, а иногда выступают в качестве фона, на котором формируются другие более тяжелые психические или соматические нарушения (Аведисова А.С., 2003). Помимо астении в чистом виде, довольно часто встречаются ее сочетания с депрессией, тревогой, навязчивыми страхами, ипохондрическими проявлениями и другими психопатологическими феноменами [1, 2].

Понятие астении нередко используется в общей практике и воспринимается как нечто банальное. Действительно, астения стала спутником нашей повседневной жизни, также как и гиподинамия, несбалансированное питание, работа до полного истощения сил и недосыпание. Мы часто встречаемся с людьми, которые жалуются на переутомление, ухудшение памяти и внимания, расстройства сна и сексуальной функции, мышечную слабость и вообще отсутствие сил что-либо делать. Это и молодые амбициозные люди — жертвы «синдрома менеджера», которые интенсивно работая, стараясь достичь вершин в карьере, забывают о том, что организм не имеет бездонного запаса энергии. Это и студенты, которые учатся по ночам перед экзаменами, стараясь максимально сконцентрироваться на экзаменационном материале и все как следует запомнить. Не надо забывать и про людей, которые после перенесенных тяжелых заболеваний, например таких, как инфаркт миокарда, инсульт, либо других болезней, постоянно чувствуют переутомление, отсутствие уверенности в себе [4, 9].

Кроме того, астения — это защитная реакция организма на чрезмерные внешние и внутренние провоцирующие факторы, поэтому она может развиваться и у абсолютно здорового человека. Почти каждый житель крупного города живет в состоянии хронического стресса, приводящего к развитию астении. Здесь играет свою роль и бешеный ритм современной жизни, и социальные переломы, ломающие психику людей.

В справочниках и словарях можно встретить следующие определения различных форм астении:

- астения гиперстеническая (*a. hypersthenica*; гипер- + греч. *sthenos* — сила) — астения в результате ослабления функции активного торможения, протекающая с явлениями потери самообладания,

несдержанности, раздражительности; термин был предложен А.Г. Ивановым-Смоленским;

- астения гипостеническая (*a. hyposthenica*; гипо- + греч. *sthenos* — сила) — астения в результате ослабления процессов возбуждения, протекающая с явлениями истощаемости, раздражительной слабости; термин был предложен А.Г. Ивановым-Смоленским;
- астения интоксикационная (синоним — невращения интоксикационная) — астения при токсикоманиях и интоксикациях, характеризующаяся преимущественно вегетативными нарушениями;
- астения инфекционная (*a. infectiosa*; Бонгеффера астения) — астения, возникающая в течение или после инфекционного заболевания;
- астения органическая (*a. organica*; невращения органическая, псевдоневрращения) — астения, наблюдающаяся одновременно с начальными симптомами органического поражения головного мозга (расстройствами памяти, слабостью суждений и др.);
- астения периодическая (*a. periodica*) — астения, наступающая приступообразно и характеризующаяся расстройствами настроения с отчетливым депрессивным компонентом;
- астения психическая (*a. psychica*) — астения, выражающаяся в повышенной истощаемости психических процессов и замедлении их восстановления; сочетается с психической гиперестезией и эмоциональной лабильностью.

Астенические расстройства могут наблюдаться у всех категорий населения. На долю связанных с астеническим синдромом жалоб приходится более 60%, согласно уровню обращаемости за медицинской помощью. По данным Р. Skapinakis (2003), распространенность астенических расстройств в популяции варьирует от 1,2 до 5,45%. По данным Т. Pawlikowska и соавт. (1994), N. Watanabe (2008), в общей популяции астенические расстройства встречаются в 12,2–18,3% случаев. Среди пациентов врачей общей практики астения наблюдается у 24–25% больных (Kroenke K., 1988; Hickie L.B., 1990). При ряде заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, рассеянный склероз, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и многих других болезнях, данное

патологическое состояние определяется у 50–100% пациентов (Hadjimichael O., 2008).

ИСТОРИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ АСТЕНИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Первые упоминания о заболеваниях с астеническими (в современном понимании) расстройствами встречаются еще в работах Гиппократов (Джонс Э., 1924), Паскаля и Галена (Раймонд С., 1919), Ф. Пинеля (Pinel Ph., 1829).

Впервые термин «астения» был введен в 1735 г. К. Броуном. Автор считал, что недостаток раздражений, действующих на организм человека, вызывает усиление возбудимости — стению (от греч. *sthenos* — сила), а их излишек — уменьшение возбудимости — астению. Холод, голод, кровопотери, по мнению К. Броуна, вызывают «прямую астению», в то время как чрезмерное возбуждение влечет за собой истощение возбудимости — «непрямую астению». Каждая болезнь, считает автор, носит стенический или астенический характер. Этот самый первый этап учения об астениях, по мнению В.В. Николаевой, может быть охарактеризован как «патогенетический». Таким образом, термин «астения» применялся преимущественно для характеристики возбудимости организма [14].

Последующее изучение астении осуществлялось в неразрывной связи с формированием учения о неврозах и общим развитием психиатрии. Именно поэтому, как отмечает В.В. Николаева, данный этап изучения астении составил «симптомологический период», когда стали появляться описания специфических характеристик астении при различных заболеваниях и состояниях организма. Так, Г. Дюпюитрен в 1832 г., а затем и И.Е. Эриксен в 1868 г. описали клиническую картину астении после перенесенных травм. А. Сандер (1876), В. Гризингер (1881), Дж.М. Шарко (1888), В.Х. Кандинский (1890), Дж. Бабинский (1909), Раймонд (1910), Х. Жане (1911), П. Дюбуа (1912), Р. Бенон (1928), О. Бумке (1928) и многие другие исследователи охарактеризовали проявления астении, нервной слабости после травм, соматических болезней, инфекций и других внешних, в том числе психогенных, вредностей, расценивая их то как «состояние», то как «синдром», то как «неспецифическую реакцию» на вредность.

В 1869 г. М. Бирд вводит клиническое понятие «невращения», или нервной слабости. С этого времени утверждается тенденция к

выделению неврастении как самостоятельно-го заболевания и разграничению ее с астенией как синдромологическим понятием. Одновременно устанавливается все более тесная связь неврастении с неврозами и постепенное клиническое отграничение приобретенной (истинной, экзогенной) от конституциональной (хронической, врожденной) неврастении, или, как ее называли некоторые авторы, невропатии (Шарко Дж.М., 1888; Кандинский В.Х., 1890; Жане Х., 1911; Бехтерев В.М., 1929; Краснушкин Е.К., 1934). Э. Крепелин (1912) относит «приобретенную неврастению», возникающую после чрезмерного волевого напряжения, к психогенным заболеваниям, отграничивая ее от «конституциональной нервно-сти».

К.Г. Давиденкова (1928), Ю.В. Каннабих (1935), Е.А. Осипова (1935), В.А. Гиляровский (1946), С.Н. Давиденков (1957) этиологическим фактором неврастении считают острое или длительное перенапряжение, эмоциональное истощение, утомление, сопряженное с психическими травмами. Астения же, по мнению этих авторов, возникает вследствие голода, истощения, кровопотери, травматических поражений и инфекционных заболеваний. При этом существовала и точка зрения, в соответствии с которой неврастения может возникнуть и как следствие экзогенных (соматогенных) воздействий, таких как инфекции, интоксикации, соматические нарушения, и как следствие психогенных воздействий, т.е. после перенесенных психических травм. Одними авторами подчеркивалось ведущее значение соматогении, другими — психогении; в большинстве случаев отмечалась комбинация этих воздействий (Бамдас Б.С., 1961).

И.П. Павлов и его ученики изучили и физиологически обосновали механизмы астении. Экспериментально и клинически было доказано, что при самых разнообразных соматических, мозговых, инфекционных и других заболеваниях возникают закономерные изменения в течение основных процессов высшей нервной деятельности. При этом в первую очередь обычно ослабляется процесс активного торможения, в результате чего нарушаются контроль и сбалансированность его с раздражительным процессом. При последующем воздействии патогенного фактора появляются лабильность и слабость раздражительного процесса. При длительном или весьма интенсивном действии болезнетворного агента может развиваться склонность к запредельному торможению, а также другие нарушения

высшей нервной деятельности. Клиническим отражением этих нарушений в одних случаях является астения, а в других — симптомы нервно-психической слабости, недержание аффекта и т.д. (Николаева В.В., 1978).

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С АСТЕНИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Широкий спектр астенических нарушений наиболее часто укладывается в констатирующие понятия «астения», «астенический синдром», «астеническое состояние» — понятия, фиксирующие определенный психосоматический статус человека. В качестве predisposing соматических факторов применяются термины «астеническая конституция» (Кремер Э., 1921), «астенический тип телосложения», в качестве predisposing психологических и патопсихологических факторов — «астено-невротическая акцентуация личности» и «астеническая психопатия». В качестве самостоятельной нозологической единицы выступает «неврастения» (астенический невроз, невроз истощения), а также «психастения» и «церебрастения» [10].

Астеническая конституция. Понятие конституции шире, чем тип телосложения. Под общей конституцией понимают совокупность наиболее существенных индивидуальных особенностей и свойств, закрепленных наследственно и определяющих специфику реакций организма на воздействие среды. Помимо общей конституции, выделяют два класса частных: морфологические и функциональные. Морфологические конституции представлены хромосомной и телесной; функциональные — биохимической, физиологической, нейродинамической. Наиболее изучены в психологии соотношения между телесной, физиологической, нейродинамической структурами и психическими особенностями человека. В современных исследованиях конституциональная структура телосложения рассматривается как соединение гуморально-эндокринных и метаболических характеристик с более точным комплексным определением параметров морфологической структуры человеческого тела. К числу наиболее известных классификаций типов телосложений относятся описанные Э. Кремером и У. Шелдоном.

Так, Э. Кремер выделил три типа конституции, каждому из которых соответствуют определенные черты темперамента и predisposed к конкретным видам психических расстройств. Связь между типом

телосложения и темпераментом Э. Кречмер объяснял особенностями химического состава крови и гормональных систем. Он выделил три конституциональных типа: астенический (лептозомный), пикнический и атлетический.

Наиболее характерны симптомы астении для лиц с астеническим типом телосложения. Астенический (лептозомный) тип телосложения характеризуется следующими основными отличительными чертами: при росте тела отмечается незначительное развитие всех параметров в ширину. Вследствие этого средняя масса тела, все диаметры и периметры ниже средних. В целом астеник представляется в виде худого высокого человека, который кажется выше, чем он есть на самом деле. Плечи узкие, руки худые со слабой мускулатурой и тонкими костями. Грудная клетка длинная, узкая, плотная. Хорошо просматриваются и прощупываются ребра. Эпигастральный угол острый. Живот худой без отложений жира. Масса тела отстает от роста. Кости черепа тонкие, окружность черепа мала. Лицо повторяет особенности строения тела: отмечается задержка роста в ширину. Нос длинный, узкий, кончик носа скорее опущен вниз. Угол подбородка развит слабо. Рано наступает старение.

Астеническому типу телосложения, по Э. Кречмеру, соответствует шизоидный темперамент. Шизоидный темперамент находится между полюсами раздражительности и тупости: шизоиды обладают одновременно и чрезмерной чувствительностью, и предельной холодностью. Тонкая чувствительность у них может сочетаться с эмоциональной тупостью. Шизоиды интроверты. Они предпочитают одиночество, круг знакомств ограничен, стараются как можно реже сталкиваться с внешним миром, всячески избегают воздействий, которые причиняют им боль. Это люди, склонные к самоанализу, часто крайне эгоистичные. Социальное поведение отличается избирательностью и поверхностностью общения, без глубокого внутреннего контакта с окружающим. Шизоид не растворяется в среде, напротив, он противопоставляет себя внешнему миру, а потому и часто конфликтует с ним. Э. Кречмер отмечает, что холодный эгоизм, самодовольство и чрезмерное самомнение можно найти в семьях со склонностью к заболеванию шизофренией [12].

Шизоиды — типичные люди комплекса, у которых небольшие повседневные раздражения, а также аффективно окрашенные представления накапливаются, не проявляясь в по-

ведении, а потом неожиданно при малейшем раздражении дают аффективный взрыв. По этой причине поведение их часто выглядит неадекватным, кривая темперамента скачкообразная. Психомоторика шизоида также обращает на себя внимание. Его отличает напыщенность и церемонность, торжественность и педантизм, иногда своеобразная «военная выправка», «аристократическая сдержанность», «деревянность» в движениях. В социальных взаимоотношениях шизоидной личности часто проявляется истошаемость, формируются астенические черты.

Астено-невротический тип акцентуации личности. Помимо оценки конституционального типа и соответствующего ему типа темперамента, которые выступают в качестве соматического обеспечения психической деятельности, имеет значение и структурно-функциональная организация целостной личности пациента. Умение определять тип личности пациента позволяет углубить представления о нем, выбрать наиболее эффективный стиль сотрудничества, добиваясь комплайенса и консенсуса в межличностных взаимоотношениях с пациентом. Понимание сильных и слабых сторон личности пациента позволяет конкретизировать направления психологической коррекции, психопрофилактики и психологической реабилитации в системе комплексной медицинской помощи данному больному. Владение методиками для определения типа акцентуации позволяет глубже изучить дифференциально-диагностические признаки пограничных нервно-психических расстройств [11].

Наиболее часто астеническая симптоматика наблюдается у лиц, которые относятся психологами к астено-невротическому типу акцентуации личности. Акцентуации — крайние варианты психической нормы, при которых отдельные черты характера наиболее выражены, в связи с чем обнаруживается избирательная уязвимость в отношении определенного ряда психогенных воздействий при хорошей устойчивости к другим психогенным воздействиям. Каждый тип личности имеет склонность реагировать на жизненные трудности определенными психическими и психофизиологическими состояниями. Как считают психологи, личность определяет наиболее типичные эмоциональные состояния, а тем самым и повторяемость физиологических изменений в организме. Астенический вариант реагирования в наибольшей степени характеризует личность астено-невротического типа.

Астено-невротический тип личности обнаруживает себя достаточно рано. У людей астено-невротического типа с детства отмечаются разнообразные признаки невропатии: беспокойный сон, плохой аппетит, плаксивость, капризность, пугливость, иногда ночные страхи, заикание, тики, энурез и т.п. Главные отличительные черты этого типа наиболее ярко проявляются в подростковом возрасте: повышенная утомляемость, раздражительность и склонность к ипохондрии. Утомляемость отмечается при любых повышенных физических, эмоциональных или интеллектуальных перегрузках. Они плохо переносят большие компании: простое присутствие рядом окружающих само по себе является значительной эмоциональной нагрузкой. В обстановке соревнования, проверки, разнообразных экзаменов, контрольных, самых разных испытаний легко возникает эмоциональное напряжение, которое субъективно переносится тяжело. Раздражительность проявляется в склонности к эмоциональным вспышкам, обычно в состоянии переутомления, часто по самому незначительному поводу, незаметному для окружающих. Раздражение может изливаться на случайно попавшихся под руку людей; оно быстро сменяется раскаянием, слезами, чувством вины.

Раздражительность астено-невротических личностей не носит качества агрессии, отличительным признаком которой является сознательное и преднамеренное причинение вреда, нанесение ущерба. Астено-невротический человек не планирует агрессию. Его раздражительность — это всегда признак слабости, проявление астении, на фоне которой снижается способность контролировать свои эмоциональные реакции и поведение в целом. Раздражительность проявляется случайными вспышками эмоций на лиц, оказавшихся рядом в данный момент, к которым эти реакции по сути дела отношения не имеют. После такой вспышки не наступает чувства удовлетворения от причинения страданий окружающим, как это бывает при агрессии, в особенности, если она окрашена чертами садизма или жестокости; вместо этого у астено-невротических людей возникает раскаяние, сожаление, чувство вины [8].

У людей астено-невротического типа отмечается выраженная склонность к ипохондрии. Ипохондрия — болезненно преувеличенное беспокойство о своем здоровье. Такие индивиды постоянно прислушиваются к малейшим неприятным ощущениям со стороны

внутренних органов: где-то что-то заболело, закололо, возникло ощущение дискомфорта — сразу пугаются, начинают посещать врачей, обследуются, лечатся, охотно укладываются в постель. Если же забота о своем здоровье становится основным содержанием и интересом в жизни, речь идет об ипохондрическом развитии личности, которое часто наблюдается у лиц астено-невротического типа. Этим людям совсем не свойственны алкоголизм, наркомания, токсикомания, какие-либо нарушения поведения. Реакция эмансипации в подростковом возрасте ограничивается маломотивированными вспышками раздражения в отношении родителей, воспитателей, вообще старших. Астено-невротические люди ищут компании, но быстро от них устают, предпочитая одиночество или общение с одним близким другом.

На почве астено-невротического типа может формироваться неврастения, реактивные депрессии не психотического уровня, острые аффективные реакции, а также ипохондрическое развитие личности. Критическая ситуация для этих людей — интенсивная нагрузка, ситуация, когда осознается невыполнимость собственных планов, нереальность надежд и желаний. Часто у них формируется своеобразное защитное «ограничительное поведение»: они стремятся таким образом организовать свою жизнь, чтобы оградить себя от возможности малейших перегрузок.

В экстремальных ситуациях астено-невротический человек быстро декомпенсируется, обнаруживая реакции преимущественно астено-депрессивного типа. Конструктивные адаптивные механизмы не используются. По мере утяжеления стресса уровень дезадаптации нарастает. Самостоятельно справиться с чрезвычайными ситуациями астено-невротический человек, как правило, не может. В трудных жизненных обстоятельствах ему требуется помощь и поддержка окружающих людей.

Оценка астенических феноменов предполагает изучение конституциональных особенностей, свойств темперамента, характеристик личности пациента, дополненных исследованием предъявляемой врачу актуальной болезненной симптоматики. Это требует сочетания клинического и психологического подходов, каждый из которых предполагает свою методологию, конкретные методы исследования, свой понятийно-концептуальный аппарат. Таким образом, интерпретация и описание астенических явлений в медицине и в психологии носят взаимодополняющий характер.

ЭТИОЛОГИЯ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Этиологические факторы астенических расстройств крайне разнообразны. Существуют различные классификации по этиологии астении.

А.Г. Панов и В.С. Лобзин (1975) выделили несколько групп экстремальных факторов, вызывающих астеническое состояние [6]:

- физиологические воздействия и нагрузки;
- необычные для организма воздействия, такие как проникающая радиация, электромагнитное воздействие, невесомость и т.д.;
- необычные условия жизни и труда со значительным и длительным сдвигом биоритмов (частые смены часовых поясов, нарушения суточной периодики сна и бодрствования) — десинхроноз;
- чрезмерное психоэмоциональное напряжение.

В литературе наиболее часто выделяют физиогенные, психогенные и мультифакториальные астении. В генезе мультифакториальных астенических расстройств играет роль сочетанное воздействие физических и психологических факторов. С учетом этиологии, патогенеза и клинических проявлений Б.И. Ласков и соавт. (1981) описали следующие виды физиогенных астений:

- цереброгенная астения (поражение головного мозга травматического, сосудистого, инфекционного, интоксикационного генеза);
- соматогенная астения;
- церебросоматогенная астения;
- адаптационная астения (астения негативной адаптации), в свою очередь подразделяющаяся на:
- парциальные астении (перцепторно-оптическая, перцепторно-акустическая, перцепторно-оптико-акустическая);
- астению при десинхронозе;
- астению переутомления.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Астения представляет собой комплексное психоvegetативное расстройство организма, развивающееся вследствие дисфункции лимбико-ретикулярных структур головного мозга на фоне психоэмоционального стресса. Кроме того, в развитии астении важную роль играют нарушения функции биологических часов, так называемых биоритмов. Они регулируют в течение суток секрецию ряда гормонов: сома-

толиберина, тиреолиберина, кортиколиберина, контролируют колебания температуры, артериального давления, состояние бодрствования, также влияют на аппетит и работоспособность организма. Работа биологических часов наиболее интенсивно нарушается в следующих случаях: при перелете на дальние расстояния (быстрая смена часовых поясов), при работе в разные смены, у пожилых людей [3, 11].

Основной патогенетический механизм астении заключается в перегрузке активирующей ретикулярной формации, которая синхронизирует все аспекты поведения человека и управляет его энергетическими ресурсами. R. Du Boistesselin (1988), С. Feuerstein (1992) в своих работах описывали, что в патофизиологии астенического синдрома ретикулярная активирующая система (РАС) является основным звеном, представляя собой плотную нейрональную сеть, ответственную за управление энергетическими ресурсами организма. Данная система более известна как ретикулярная формация, которая является «энергетическим центром» головного мозга, отвечающим за активное бодрствование организма. Ретикулярная активирующая система вовлечена в контроль координации произвольных движений, автономную и эндокринную регуляцию, сенсорное восприятие, запоминание, активацию коры головного мозга.

Благодаря большому количеству нейрофизиологических связей РАС играет важную функцию в физической активности, модуляции психологического отношения, аффективного выражения, а также в интеллектуальных функциях организма (Чернущ Н.П., 2009; Bonica J.J., 1962). Изменение активности РАС влияет на функционирование гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, являющейся ключевой нейрогормональной системой в реализации стресса, в том числе через гуморальные, гормональные и иммунные реакции (Куликовский В.В., 1994; Soft L.V., 1999). Истощение и перегрузка при астении в этом случае являются признаками декомпенсации указанного регуляторного механизма. Считается, что астения представляет собой эквивалент «аварийного тормоза», который препятствует полной потере работоспособности. В этом контексте астения рассматривается как универсальная реакция организма на любое состояние, угрожающее истощением энергетических процессов, будь то астения, вызванная органическими или функциональными причинами [5, 8].

При развитии астенического состояния формируется сигнал о перегрузке ретикуляр-

ной активирующей системы и плохом управлении энергетическими ресурсами организма. Это особый сигнал тревоги, информирующий индивидум о необходимости временного прекращения умственной или физической деятельности, модификации образа жизни и медикаментозной коррекции возникшего патологического состояния.

Известно, что любая деятельность человека требует постоянного снабжения энергией. После ряда биохимических реакций, входящих в цикл Кребса, в митохондриях синтезируется аденозинтрифосфат (АТФ) — источник энергии для человеческого организма. Энергетические аспекты, связанные с метаболизмом, очень важны, так как мозг человека потребляет до 25% всех энергетических ресурсов организма, и его активность постоянно высока как в дневное, так и в ночное время. Мозг потребляет значительную часть энергии молекул АТФ и наиболее быстро реагирует на их дефицит. Незначительное снижение концентрации АТФ ведет к замедлению процессов мышления и запоминания, снижению способности к концентрации, к общей слабости, нарушениям сна и т.д.

Появление симптомов астении рассматривается как сигнал о перегрузке ретикулярной активирующей системы, аутоинтоксикации продуктами метаболизма и о нарушении регуляции выработки и использования энергетических ресурсов организма. Это особый сигнал тревоги, информирующий регуляторные системы организма о необходимости временного прекращения умственной или физической деятельности.

КЛАССИФИКАЦИИ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И ЗАРУБЕЖНЫХ АВТОРОВ

Обособление астенического синдрома в рамках неврастения (раздражительной слабости) относится к XIX веку (Beard G., 1868). Классификация МКБ-10 в отличие от предшествующей (МКБ-9), «избавившись» от всех остальных неврозов как от «расплывчатых и неопределенных понятий», сохранила именно неврастение в качестве самостоятельной нозологической единицы, тем самым подчеркнув, с одной стороны, клиническую реальность этого состояния, а с другой — самостоятельность терапевтических подходов.

Утомляемость — самая распространенная жалоба, с которой пациенты обращаются к врачам, особенно к врачам общей практики, составляет основной симптом астенических

расстройств. Наряду с повышенной утомляемостью и истощаемостью они включают в себя такие проявления, как раздражительная слабость, гиперестезия, вегетативные нарушения, расстройства сна (трудности засыпания, поверхностный сон) [7].

Клиническая типология астенических расстройств определяется двумя ее вариантами: гиперстенической астенией, характеризующейся сверхвозбудимостью сенсорного восприятия с повышенной восприимчивостью нейтральных в норме внешних раздражителей (непереносимостью звуков, света и т.д.), возбудимостью, повышенной раздражительностью, нарушениями сна и другими проявлениями, и гипостенической астенией, основными элементами которой являются снижение порога возбудимости и восприимчивости к внешним стимулам с вялостью, повышенной слабостью, дневной сонливостью [13].

Хотя больные и описывают астению как повышенную утомляемость, научное определение астенического состояния требует отграничения его от простой утомляемости. В отличие от утомляемости (обозначающейся иногда как донозологическая астения, которая является физиологическим состоянием, следует за интенсивной и продолжительной мобилизацией организма, как правило, возникает быстро и восстанавливается после отдыха, не нуждается в медицинской помощи) астеническое состояние представляет собой патологическое, появляющееся постепенно и вне связи с необходимостью мобилизации организма, длительностью месяцы и годы, не восстанавливающееся после отдыха и нуждающееся в медицинской помощи.

Донозологическая астения (утомление) часто возникает после чрезмерных физических, психических или умственных нагрузок, при неправильном чередовании работы и отдыха, систематическом недосыпании, адаптации к новым климатическим условиям и других факторов, и в литературе описывается как информационный невроз, синдром менеджера, синдром «белых воротничков», синдром руководящих кадров, астения у иностранцев, астения при смене часовых поясов, астения у спортсменов, ятрогенная астения. В отличие от этого появление астенических расстройств обусловлено более разнообразными и часто связанными с другой имеющейся патологией причинами.

Сам симптомокомплекс астенического состояния как «патологического истощения после нормальной активности, снижения энер-

гии при решении задач, требующих усилия и внимания или генерализованного снижения способности к действию», складывается из трех составляющих:

- проявления собственно астении;
- расстройства, обусловленные лежащим в основе астении патологическим состоянием;
- расстройства, обусловленные реакцией личности на болезнь.

Вторая составляющая астенического расстройства, а именно лежащие в ее основе патологические состояния, и является тем главным признаком, с учетом которого предлагается современная классификация астенических состояний.

В современной медицинской литературе можно встретить описание различных клинических форм астении: описывается астения функциональная (реактивная), а также органическая, психогенная, нейрогенная и соматогенная.

Функциональная астения (первичная) — это самостоятельная клиническая единица, не связанная с конкретными органическими заболеваниями. Среди функциональных астений выделяют реактивную астению — это астенический синдром, возникающий у исходно здоровых людей при воздействии различных факторов. Например, астения после перенесенных инфекционных заболеваний, соматических заболеваний (инфаркт миокарда, диабет и др.), тяжелых операций и родов. Развитию астении также подвержены люди со значительными физическими и психическими (интеллектуальными) нагрузками, лица, чьи профессии требуют повышенного внимания, связанные с эмоциональным напряжением, работой по сменам. Длительные путешествия (со сменой часовых поясов) тоже становятся причиной развития астении.

Функциональная астения, составляющая 55% в общей выборке астений, характеризуется, прежде всего, принципиальной обратимостью, так как возникает вследствие или как компонент ограниченных во времени или курабельных патологических состояний. К их числу относятся «острая астения», возникающая как реакция на острый стресс или значительные перегрузки на работе (психическая или физическая (астения перенапряжения), по данным авторитетных авторов); «хроническая астения», появляющаяся вслед за родами (послеродовая астения), инфекциями (постинфекционная астения) или в структуре синдрома отмены, кахексии и др. Отдельно, в связи с чрезвычайной значимостью пробле-

мы, выделяется «психиатрическая астения», при которой в структуре функциональных пограничных психических расстройств (тревога, депрессия, инсомния и пр.) выявляется астенический симптомокомплекс [13].

Органическая астения (вторичная или симптоматическая) возникает как следствие различных заболеваний и является проявлением этих заболеваний. В связи с отсутствием четких диагностических критериев синдром остается (как в свое время «вегетососудистая дистония») диагностической «помойной ямой», в которой рассматриваются все астенические состояния, независимо от особенностей их клинической картины и этиопатогенеза. Доля органической астении во всех астенических состояниях оценивается в 45%, развивается она на фоне хронических, часто прогрессирующих органических (неврологических), психических и соматических заболеваний. Сюда относятся инфекционные, эндокринные, гематологические, неопластические, гепатологические, неврологические, психические (прежде всего шизофрения, злоупотребление психоактивными веществами) и другие болезни.

В психиатрической литературе можно встретить классификацию астении, основанную на ее облигатном или факультативном характере в структуре болезненных состояний. К облигатной астении относятся такие состояния, в которых астенические расстройства выступают как основные и определяющие клиническую картину нарушения, например, астеническое расстройство личности, астеническое развитие личности и др. При факультативной астении ее симптомы включаются в структуру более сложных психопатологических образований — астено-депрессивные состояния, астено-тревожные состояния и др.

Рассматривая континуум облигатных астенических расстройств, следует обратить внимание на крайние точки этого спектра. На одном из них астения, обусловленная психическими и органически-соматическими заболеваниями и характеризующаяся малой обратимостью (органическая астения, астенический дефект, аутохтонная астения, астеническая конституция, астеническое развитие личности). По мере приближения к другому концу спектра нарастает полиморфизм и обратимость астенических состояний, которые выступают при соматических заболеваниях в рамках экзогенно-органических реакций (по типу экзогенных реакций Bonhoeffer) или при психических расстройствах — в рамках астенического невроза (неврастении) [14].

Мультифакторные механизмы формирования астенических состояний определяют множественность терапевтического воздействия, включающего весь спектр психотропных препаратов. Это, вероятно, объясняется отсутствием четких представлений о нейробиологических механизмах патогенеза астении (например, в отличие от депрессии, шизофрении). Более того «обыденный» и слишком распространенный характер жалоб таких пациентов часто заставляет их прибегать к самолечению.

По мнению В.И. Симаненкова (2008), астенические синдромы в клинике внутренних болезней можно разделить на три группы: психогенные, нейрогенные и соматогенные. При этом, как отмечает автор, «чистые» психогенные варианты астений в практике терапевта встречаются редко. «Даже при наличии хронических психотравмирующих ситуаций, эмоциогенной стрессированности, — пишет автор, — нельзя игнорировать тот факт, что астения у пациентов терапевтической клиники развивается на измененном соматическом фоне. Кроме того, у лиц пожилого возраста, как правило, имеются признаки хронической недостаточности мозгового кровообращения, приносящие нейрогенный вклад в формирование астенического синдрома». Таким образом, на практике приходится чаще всего сталкиваться с полиморфным астеническим синдромом, сформировавшимся под воздействием множественных факторов.

Соматогенная астения наблюдается при тяжелых и хронических соматических заболеваниях как их последствие; церебрастения — при последствиях черепно-мозговых травм, в особенности тяжелых и повторных. Церебрастения — сочетание астении с головными болями, головокружениями, ухудшением памяти, наблюдаемое при травмах, инфекциях, интоксикациях, в начальных стадиях органического заболевания головного мозга. Травматическая церебрастения — наиболее частое расстройство, как «сквозное» (наблюдается и в острый, и в отдаленный периоды), так и «стержневое» (в структуре различных посттравматических синдромов). Отмечают повышенную истощаемость, невыносимость к умственным и физическим нагрузкам, а также к резким, и в ряде случаев — не очень резким внешним раздражителям — зрительным, слуховым, колебаниям внешней температуры, барометрического давления. Снижается способность к сосредоточению внимания, память. Наблюдаются эмоциональная ла-

бильность, слабодушие, иногда тревожность. Характерны головная боль, часто разлитая, почти постоянная и резко усиливающаяся под действием внешних, в том числе психогенных, и внутренних причин, вазовегетативные и нередко вестибулярные расстройства. Нарушается засыпание, сон поверхностный, отсутствует чувство насыщения сном. Легко возникающая раздражительность является признаком слабости психических процессов и отличается от эпилептической или психопатической эксплозивности быстрой истощаемостью с последующей критической оценкой.

Многие больные в связи с непереносимостью внешних физических факторов, повышенной ранимостью даже в незначительных житейских конфликтах стремятся избегать их, создают для себя своеобразный щадящий режим жизни. В легких случаях астенические проявления возникают периодически: в связи с неблагоприятными внешними влияниями, интеркуррентными заболеваниями. Более тяжелые травмы приводят к постоянной астении с преобладанием раздражительной слабости. Чем тяжелее церебрастения, тем более выражен адинамический компонент, вплоть до травматической апатии, сопровождающейся постоянной вялостью, психической и моторной заторможенностью, снижением побуждений.

В ряду астенических расстройств часто описывается неврастения. Как правило, при этой патологии в самом ее начале на первом плане стоят неприятности, связанные с семейной жизнью, на втором плане — с работой, а иногда характерна серия психотравмирующих обстоятельств. В начале болезни характерно обостренное и болезненное переживание травмирующих обстоятельств, вегетативная симптоматика в этот период выражена мало. К наиболее типичным симптомам относится гиперчувствительность, связанная с понижением порога чувствительности к внешним и внутренним стимулам, легкая возбудимость, быстро наступающая утомляемость. Характерна гиперестезия — повышенная чувствительность к свету, звукам, прикосновению или ощущениям внутри тела.

Далее в динамике неврастении характерно появление соматических расстройств: головных болей (каска неврастеника), миалгий и кардиалгий, головокружения, расстройств сна. Имеется масса вегетативных симптомов: тремор, потливость, гиперсаливация, метеоризм, запоры и диарея и т.п. Больные жалуются на трудности в концентрации внимания,

рассеянность, трудности припоминания. Настроение неустойчивое и легко меняется на протяжении короткого времени от угнетенности и пессимизма до ровного и даже радостного. Характерна раздражительность и взрывы аффекта, чаще гнева. Стойко снижается работоспособность. Деятельность непродуктивна, больные жалуются на бессилие, слабость, переживают беспомощность.

Среди астенических нарушений описывается и невроз истощения, который развивается вследствие длительной нагрузки и перенапряжения. Наиболее часто подобные расстройства встречаются у студентов, накопивших задолженности и пытающихся их сдать, или у бизнесменов, которые не могут оставить свой бизнес хотя бы на короткое время, годами не бывая в отпусках. Психическая травма, как таковая, при этом отсутствует. Заболевание развивается в результате длительной деятельности без отдыха (14–16 ч в сутки), причем пациенты не отдыхают, а из-за своей малой продуктивности растягивают часы работы. Для начальной стадии нарушений характерна незначительная выраженность симптомов. Больные жалуются на слабость, утомляемость, повышенную отвлекаемость, утрату интереса к работе. Имеется два основных варианта астенического синдрома — гипо- и гиперстения. Для первого характерна вспыльчивость, раздражительность, несдержанность, возбудимость, гневливость. Может первоначально возникнуть и гипостения с вялостью, утомляемостью и слабостью. Довольно часто эти расстройства сменяют друг друга — от гиперстении к гипостении. Соматические симптомы те же, что и при неврастении, но нередко выраженность их гораздо больше, и поэтому трудоспособность нарушена сильнее.

Приведенные выше классификации носят в большинстве случаев нозологический характер, и поэтому с момента введения МКБ-10 потеряли свое диагностическое значение. В настоящее время в современном рубрикаторе заболеваний имеется неврастения (F48), недомогание и утомляемость (R43), органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство (F06.6) сосудистого (F06.61) и травматического характера (F06.60).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абабков В.А., Авакян Г.Н., Авдюнина И.А. и др. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

2. Аведисова А.С. Терапия астенических состояний. Фармацевтический вестник. 2003; 33(312):15–6.
3. Зотов Д.Д., Исаков В.А. Особенности гемодинамического обеспечения физической нагрузки у больных нейроциркуляторной дистонией. Педиатр. 2018; 9(1): 49–53. DOI: 10.17816/PED9149-53.
4. Иванов В.С., Левина Л.И., Иванов С.Н., Василенко В.С. Вегетативная и эндотелиальная дисфункции при нейроциркуляторной астении у юношей призывного возраста. Педиатр. 2019; 10(2): 27–31. DOI: 10.17816/PED10227-31.
5. Куликовский В.В. Клинико-патогенетические аспекты астенического синдрома психогенного и соматогенного генеза. Дисс. . докт. мед. наук. М.; 1994.
6. Панов А.Г., Лобзин В.С., Беляев Г.С., Копылов И.А. Аутогенная тренировка. Л.: Медицина; 1975.
7. Путилина М.В. Астенические расстройства в общей медицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. Нервные болезни. 2013; 4: 26–33.
8. Чернущ Н.П., Шатихин А.И. Синдром функциональной астении в общетерапевтической практике. Трудности диагностики и терапии. Трудный пациент. 2009; 7(6): 50–2.
9. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Нарушения когнитивного контроля у пациентов с соматоформными расстройствами и их лечение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(4): 32–7. DOI: 10.17116/jnevro201911904132.
10. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Клинические особенности астении в рамках расстройств адаптации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(7): 55–63. DOI: 10.17116/jnevro202112107155.
11. Шабров А.В., Соловьева С.Л. Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению. СПб.; 2010.
12. Abbot N.C. Chronic fatigue syndrome. Lancet. 2006; 67(9522): 1574.
13. Garnefski N., Kraaij V. Specificity of relations between adolescents' cognitive emotion regulation strategies and symptoms of depression and anxiety. Cogn Emot. 2018; 32(7): 1401–8. DOI: 10.1080/02699931.2016.1232698.
14. Rossi R., Succi V., Pacitti F. et al. Mental health outcomes among front and second line health workers associated with the COVID-19 pandemic in Italy. MedRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.16.20067801.

REFERENCES

1. Ababkov V.A., Avakyan G.N., Avdyunina I.A. i dr. Nevrologiya. [Neurology]. Nacional'noe rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2018. (in Russian)
2. Avedisova A.S. Terapiya astenicheskikh sostoyanij. [Therapy of asthenic conditions] Farmaceuticheskij vestnik. 2003; 33(312):15–6. (in Russian)

3. Zotov D.D., Isakov V.A. Osobennosti gemodinamicheskogo obespecheniya fizicheskoy nagruzki u bol'nyh neirocirkulyatornoj distoniej [Features of hemodynamic provision of physical activity in patients with neurocirculatory dystonia]. *Pediatr.* 2018; 9(1): 49–53. DOI: 10.17816/PED9149-53 (in Russian)
4. Ivanov V.S., Levina L.I., Ivanov S.N., Vasilenko V.S. Vegetativnaya i endotelial'naya disfunkcii pri neirocirkulyatornoj astenii u yunoshej prizyvnoy vozrasta [Vegetative and endothelial dysfunction in neurocirculatory asthenia in young men of military age]. *Pediatr.* 2019; 10(2): 27–31. DOI: 10.17816/PED10227-31 (in Russian)
5. Kulikovskij V.V. Kliniko-patogeneticheskie aspekty astenicheskogo sindroma psihogennoy i somatogennoy genezy. [Clinical and pathogenetic aspects of asthenic syndrome of psychogenic and somatogenic genesis] Diss. ... dokt. med. nauk. Moskva; 1994. (in Russian)
6. Panov A.G., Lobzin V.S., Belyaev G.S., Kopylov I.A. Autogennaya trenirovka. [Autogenic training]. *Leninograd: Medicina Publ.* 1975. (in Russian)
7. Putilina M.V. Astenicheskie rasstrojstva v obshchemeditsinskoj praktike. Algoritmy diagnostiki i terapii. [Asthenic disorders in general medical practice. Algorithms of diagnostics and therapy]. *Nervnye bolezni.* 2013; 4: 26–33. (in Russian)
8. Chernus' N.P., Shatihin A.I. Sindrom funktsional'noy astenii v obshcheterapevticheskoy praktike. Trudnosti diagnostiki i terapii. [Functional asthenia syndrome in general therapeutic practice. Difficulties of diagnosis and therapy] *Trudnyj pacient.* 2009; 7(6): 50–2. (in Russian)
9. Chutko L.S., Surushkina S.Y., Yakovenko E.A. i dr. Narusheniya kognitivnogo kontrolya u pacientov s somatoformnymi rasstrojstvami i ih lechenie. [Cognitive control disorders in patients with somatoform disorders and their treatment]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019; 119(4): 32–7. DOI: 10.17116/jnevro201911904132. (in Russian)
10. Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Yakovenko E.A. i dr. Klinicheskie osobennosti astenii v ramkah rasstrojstv adaptatsii. [Clinical features of asthenia in the framework of adaptation disorders]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2021; 121(7): 55–63. DOI: 10.17116/jnevro202112107155. (in Russian)
11. Shabrov A.V., Solov'eva S.L. Astenicheskie rasstrojstva v terapevticheskoy praktike. [Asthenic disorders in therapeutic practice]. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. Sankt-Peterburg;* 2010. (in Russian)
12. Abbot N.C. Chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 2006; 67(9522): 1574.
13. Garnefski N., Kraaij V. Specificity of relations between adolescents' cognitive emotion regulation strategies and symptoms of depression and anxiety. *Cogn Emot.* 2018; 32(7): 1401–8. DOI: 10.1080/02699931.2016.1232698.
14. Rossi R., Succi V., Pacitti F. et al. Mental health outcomes among front and second line health workers associated with the COVID-19 pandemic in Italy. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.16.20067801.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

© Екатерина Владимировна Балукова¹, Заурбек Хазбиевич Гулунов²

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

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

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

Поступила: 05.04.2021

Одобрена: 08.02.2022

Принята к печати: 01.03.2022

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и рекомендованы к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены для врачей-терапевтов и всех специалистов, интересующихся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании утвержденных Клинических рекомендаций Минздрава России «Лекарственные поражения печени», утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени; диагностика; лечение; стеатогепатит; цирроз печени; практические рекомендации.

PRACTICAL GUIDELINES FOR THERAPEUTORS FOR THERAPISTS TO DIAGNOSE AND TO TREAT NON-ALCOHOLIC FAT LIVER DISEASE

© Ekaterina V. Balukova¹, Zaurbek Kh. Gulunov²

¹ Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

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

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

Received: 05.04.2021

Revised: 08.02.2022

Accepted: 01.03.2022

SUMMARY. Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with non-alcoholic fatty liver disease and are recommended for use by physicians working in the outpatient and inpatient health sectors of St. Petersburg, are intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed on the basis of the approved Clinical Recommendations of the Ministry of Health of Russia “Medicinal liver damage”, approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October, 26, 2020.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease; diagnosis; treatment; steatohepatitis; liver cirrhosis; practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени (ЦП). Зачастую данное состояние ассоциировано с наличием у пациента метаболического синдрома (МС), при этом ряд авторов рассматривают НАЖБП в роли одного из компонентов МС. Пациенты с НАЖБП, в отличие от больных с алкогольной болезнью печени, не употребляют алкоголь в гепатотоксичных дозах (более 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол для мужчин, более 20 г/сут для женщин).

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

В клинической практике используют следующие коды МКБ-10:

- K73.0 — хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках;
- K73.9 — хронический гепатит неуточненный;
- K74.6 — другой и неуточненный цирроз печени;
- K76.0 — жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В Российской Федерации распространенность НАЖБП открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG-L-01903, проведенного в 2014 г., составила 37,1%, в результате чего она заняла первое место среди заболеваний печени — 71,6%. Из них у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% — стеатогепатит и у 2,9% пациентов выявлен цирроз печени. НАЖБП чаще обнаруживали в следующих возрастных группах: 40–49 лет (23,6%), 50–59 лет (31,1%), 60–69 лет (18,1%) [2, 5].

ПАТОГЕНЕЗ

Механизм развития НАЖБП недостаточно изучен, т.к. является сложным многофакторным процессом. В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов (ТГ) и других производных холестерина в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между синтезом и их утилизацией. К патофизиологическим механизмам

развития НАЖБП относят следующие процессы:

- повреждение митохондрий продуктами β -пероксисомного окисления жирных кислот;
- повышение синтеза эндогенных жирных кислот или уменьшение высвобождения их из печени и утилизации;
- нарушение высвобождения ТГ из клеток печени в форме липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

В качестве его главного звена рассматривают инсулинорезистентности (ИР) и изменение профиля гормонов — регуляторов жирового обмена (лептина, адипонектина и др.). Кишечная микрофлора опосредованно, вследствие попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток, активирует неспецифический иммунный ответ и приводит к развитию воспаления. Наследственная предрасположенность к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП, а также к быстрому прогрессированию фиброза печени реализуется посредством полиморфизма генов PNPLA3 и TM6SF2; белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса (например, циклооксигеназы COX2).

Снижение чувствительности периферических тканей, прежде всего мышц и белой жировой ткани, к инсулину, сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия и активация симпатико-адреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением свободных жирных кислот (СЖК). Увеличенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление способствуют избыточному накоплению ТГ в гепатоцитах и секрети большого количества липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). В условиях увеличенного притока СЖК к печени возрастает роль β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления, протекающего с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A), что сопровождается накоплением активных форм кислорода. Роль митохондриального окисления уменьшается, что приводит к дефициту аденозинтрифосфата (АТФ) в клетке. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) с накоплением высокотоксичного малонового диальдегида и развитием окислительного стресса. Дефицит АТФ, активация ПОЛ, избыточная продукция фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) в пе-

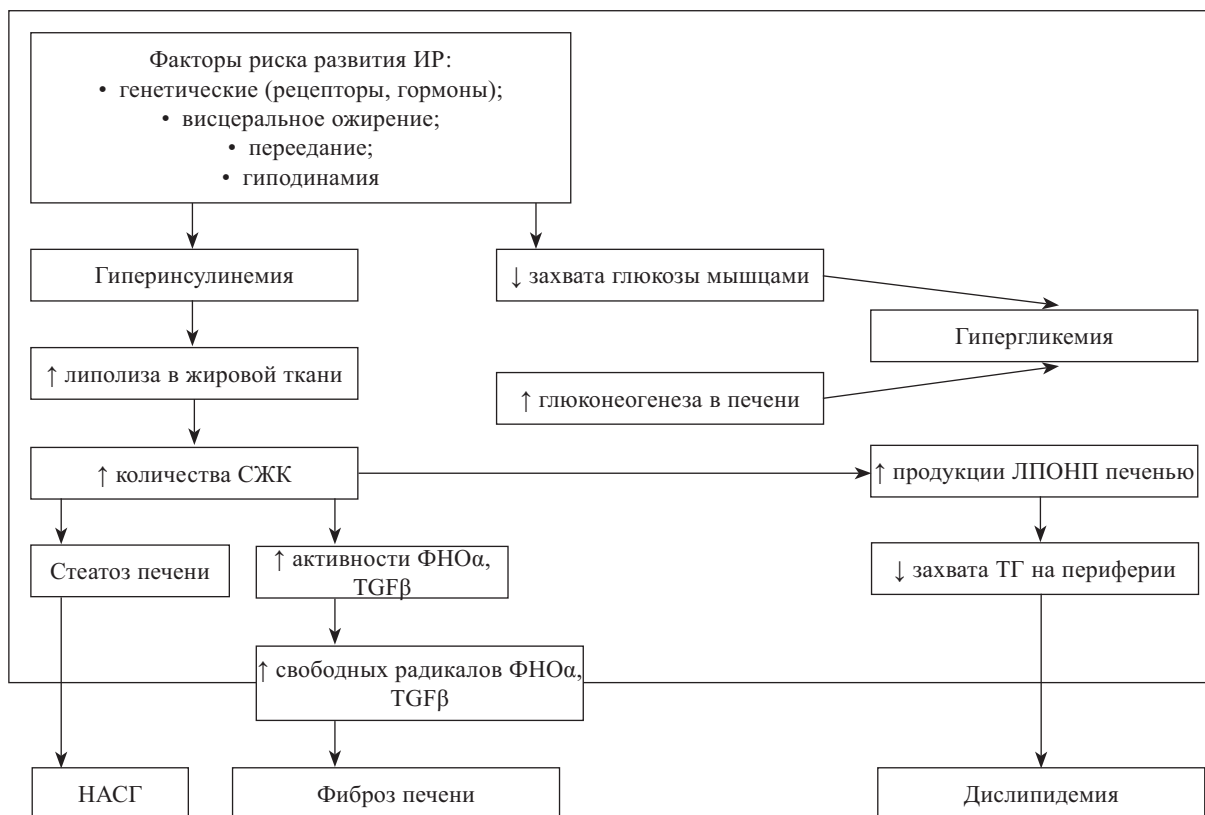


Рис. 1. Патогенез неалкогольной жировой болезни печени. ИР — инсулинорезистентность; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; СЖК — свободные жирные кислоты; ТГ — триглицериды

чени и жировой ткани, высокая активность трансформирующего фактора роста бета (TGFβ) и интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза с развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени. Описанные процессы лежат в основе развития НАСГ и прогрессирования фиброза печени. Современные представления о патогенезе НАЖБП и ключевой роли ИР в ее развитии схематично представлены на рисунке 1.

К развитию характерных изменений в печени могут приводить токсические воздействия: прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, амиодарона, синтетических эстрогенов, тамоксифена, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), метотрексата, соматостатина, рифампицина, amitриптилина, нифедипина), влияние химических веществ (мышьяк, хлоронафтален, тетрахлорид углерода, хлороформ, хром, диоксин, свинец, фосфор, тетрахлорэтан и пентахлорэтан), воздействие фито- и микотоксинов (афлатоксинов, аманитинов и горимитрина), быстрое уменьшение массы тела (в том числе при неадекватно проводимом лечении ожирения),

синдром мальабсорбции (вследствие наложения илеоюнонального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки), длительное парентеральное питание [3, 4].

ГРУППЫ РИСКА И СКРИНИНГА

Скрининговое обследование для выявления НАЖБП показано среди пациентов с наличием доказанных ассоциированных состояний:

- ожирение;
- сахарный диабет 2-го типа;
- дислипидемия;
- метаболический синдром.

Повышать риск НАЖБП могут ассоциированные заболевания:

- синдром поликистозных яичников;
- гипотиреоз;
- синдром обструктивного апноэ сна;
- гипогонадизм;
- гипопитуитаризм;
- панкреато-дуоденальная резекция;
- дефицит витамина D, а также прием тамоксифена.

Скрининговое обследование родственников пациента с НАЖБП в настоящее время не рекомендуется.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

НАЖБП может протекать бессимптомно и обнаруживаться случайно при обследовании пациента по другому поводу. Пациенты могут предъявлять жалобы неспецифического характера: на повышенную утомляемость, ноющую боль или дискомфорт в области правого подреберья без четкой связи с приемом пищи. При развитии ЦП возникают симптомы печеночной недостаточности и/или портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, геморрагический синдром, энцефалопатия и др. У части больных в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлениями МС: висцеральное ожирение, признаки нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия.

При объективном обследовании — умеренное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция тестоватая. При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут отмечаться «печеночные знаки», спленомегалия, асцит [1, 2, 3].

ДИАГНОСТИКА

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Биохимический анализ крови** — повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) обычно не превышает 2–4 ВГН. Соотношение АСТ/АЛТ не более 1,3, но может возрастать при выраженном фиброзе. Повышение уровня ЩФ и ГГТП, как правило, незначительно и не является специфическим для НАЖБП. У пациентов с ЦП при нарушении белково-синтетической функции печени обнаруживают снижение уровня альбумина, холинэстеразы.
- **Липидный профиль** — увеличение содержания ТГ (1,7 ммоль/л и более) и снижение уровня ХС ЛПВП (ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 1,0 ммоль/л у женщин).
- **Коагулограмма** — увеличение протромбинового времени, международного нормализованного отношения у пациентов с ЦП при нарушении синтетической функции печени.

- **Диагностика ИР** для подтверждения генеза поражения печени в рамках МС:
 - уровень инсулина в плазме натощак (более 18 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия);
 - НОМА-IR при ИР $>2,27$ — инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл) \times глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/22,5;
 - индекс Саго при ИР $<0,33$ — отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкЕд/мл).

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **УЗИ печени.** Ультразвуковые признаки НАЖБП:
 - диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры;
 - нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка;
 - дистальное затухание эхосигнала.
 - **Компьютерная томография (КТ).** Основные признаки НАЖБП при КТ печени:
 - снижение рентгеноплотности печени на 3–5 HU (в норме составляет 50–75 HU);
 - более низкая рентгеноплотность печени в сравнении с таковой селезенки;
 - более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен в сравнении с плотностью ткани печени.
 - **Магнитно-резонансная томография (МРТ)** печени с фазовым контрастированием позволяет количественно оценить степень выраженности жировой инфильтрации.
 - **Пункционная биопсия печени** — «золотой стандарт» диагностики стеатоза, воспаления и оценки стадии фиброза при НАЖБП. Метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании результатов гистологического исследования составить прогноз дальнейшего течения заболевания, а также исключить другие причины поражения печени.
- Показания к биопсии печени при НАЖБП:
- возраст старше 45 лет и хронический цитолит не установленной этиологии;
 - сочетание хронического цитолита не установленной этиологии, по крайней мере, с двумя проявлениями МС, независимо от возраста;

- невозможность другими методами исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени;
- высокая вероятность наличия стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени;
- подозрение на НАЖБП в сочетании с устойчивым выраженным увеличением содержания железа и сывороточного ферритина на фоне гомозиготной или гетерозиготной мутации C282Y в гене HFE.

Биопсия печени не показана:

- лицам с НАЖБП со стеатозом, выявленным при инструментальном обследовании;
- в случае отсутствия признаков или симптомов печеночного заболевания и нормальных биохимических показателях;
- пациентам с установленным НАЖБП в рутинном обследовании для динамического наблюдения.
- **Тест ФиброМакс** включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин A1, ГГТП и общий билирубин, которые позволяют оценить выраженность фиброза. По данным этого теста можно дифференцировать фиброз (F1–F3) от ЦП (F4).
- **Тест ФиброМетр** включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови: α_2 -макроглобулин, ГГТП, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты. ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и ЦП (F4).
- **Эластометрию** проводят на аппарате FibroScan. Она позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза (F0–F4). К преимуществам метода относят:
 - неинвазивность;
 - воспроизводимость;
 - больший, чем при биопсии (в 100–200 раз), оцениваемый объем ткани печени;
 - быстроту и удобство применения (средняя продолжительность исследования 5 мин);
 - немедленный ответ;
 - оценку эффективности терапии;
 - возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- избыточной МТ (ИМТ >35 кг/м²);
- выраженного стеатоза печени;
- значительной активности АЛТ и АСТ (выше верхней границы нормы в 3 раза и более).

РАСЧЕТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Для определения риска развития НАЖБП

Индекс стеатоза печени (FLI — fatty liver index) рассчитывается по формуле:

$$FLI = (e^{0,953} \times \log_e(\text{триглицериды}) + 0,139 \times (\text{ИМТ}) + 0,718 \times \log_e(\text{ГГТП}) + 0,053 \times (\text{окружность талии}) - 15,745) / (1 + e^{0,953} \times \log_e(\text{триглицериды}) + 0,139 \times (\text{ИМТ}) + 0,718 \times \log_e(\text{ГГТП}) + 0,053 \times (\text{окружность талии}) - 15,745) \times 100.$$

Результат от 30 до 60 указывает на высокую вероятность наличия НАЖБП.

Индекс HAIR (Hypertension — АГ, ALT — ААТ >40 ед/л; Insulin Resistance — ИР) оценивает следующие параметры:

- гипертония — 1 балл;
- АЛТ >40 ммоль/л — 1 балл;
- индекс инсулинорезистентности $>5,0$ — 1 балл.

Значение ≥ 2 имеет 80% чувствительность и 89% специфичность для диагностики НАЖБП.

ВААТ индекс (BMI — ИМТ, Age — возраст, ALT — АЛТ; TG — повышение триглицеридов):

- ИМТ >28 кг/м² — 1 балл;
- возраст >50 лет — 1 балл;
- уровень АЛТ >2 норм — 1 балл.

Значение ≤ 1 означает 100% отсутствие НАЖБП.

Для выявления продвинутой стадии заболевания (выраженного фиброза/цирроза печени)

Шкала оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score, NFS). Показатель рассчитывается по формуле $-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{гипергликемия натошак (или СД)}^* + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9\text{/л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$.

* при наличии одного из вариантов нарушения углеводного обмена (СД диагностируется при повышении уровня глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) или пациент получает гипогликемическую терапию; гипергликемией считают уровень глюкозы 5,6–7,0 ммоль/л (100–125 мг/дл) натошак) индекс равен 1, в противном случае — 0.

Онлайн-калькулятор: <http://www.naflscore.com/>

Значение NAFLD fibrosis score $-1,455$ и ниже исключает наличие выраженного фиброза печени, показатель $>0,676$ свидетельствует в пользу F3-стадии.

Шкала BARD (0–4 балла) состоит из трех показателей:

- отношение АСТ/АЛТ $\geq 0,8 = 2$ балла;
- ИМТ ≥ 28 кг/м² = 1 балл;
- наличие сахарного диабета = 1 балл.

При несоответствии каждому из перечисленных критериев показатель равен 0.

Количество баллов 0–1 с высокой вероятностью указывает на отсутствие выраженного фиброза печени (предсказательная ценность отрицательного результата — 96%) [3, 6].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Исключение конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени:

- алкогольная болезнь печени (алкогольный анамнез, стигмы систематического употребления избыточного количества алкоголя; специализированные вопросы (CAGE, AUDIT));
- хронический вирусный гепатит (определение HBsAg, anti-HCV);
- болезнь Вильсона–Коновалова (уровень сывороточного церулоплазмينا, суточная экскреция меди с мочой, кольца Кайзера–Флейшера, генетическое исследование — мутации в гене ATP7B);
- наследственный гемохроматоз (определение уровня сывороточного железа, процента насыщения трансферрина железом/общей железосвязывающей способности сыворотки и ферритина, генетическое исследование — мутации в гене HFE, окраска на железо по Перлсу при морфологическом исследовании ткани печени);
- аутоиммунные заболевания печени (γ -глобулины при электрофорезе белков сыворотки крови, IgG, антинуклеарный фактор (ANA), антитела к митохондриям печени и почек 1-го типа (antiLKM-1), антитела к гладкой мускулатуре (ASMA), сывороточные IgM и антимитохондриальные антитела (AMA-M2));
- лекарственное поражение печени (тщательный анализ возможной связи признаков заболевания печени с предшествующим приемом лекарств, оценка возможности отсроченных реакций — 2 месяца

и более от момента приема лекарства); оценка риска лекарственного поражения печени — шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organization of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), учитывающая ряд клинических и временных факторов;

- недостаточность α_1 -антитрипсина (уровень α -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, сывороточного α_1 -антитрипсина, проведение изоэлектрической фокусировки белков сыворотки, генетическое исследование — мутации в гене A1AT);
- дефицит кислой лизосомальной липазы (определение активности кислой лизосомальной липазы в сыворотке крови путем оценки специфического ингибитора, молекулярное секвенирование) [3].

ЛЕЧЕНИЕ

Основой лечения НАЖБП и ИР является правильное питание, достаточная физическая активность и нормализация массы тела. Рекомендуется включать в рацион питания продукты, содержащие повышенное количество мононенасыщенных и ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки, и продукты, имеющие низкий гликемический индекс, ограничить потребление сладких напитков и продуктов, содержащих простые углеводы. При наличии избыточной массы тела необходимо добиваться ее плавного снижения первоначально — на 10% и не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю. Показаны умеренные аэробные нагрузки — ходьба в среднем темпе не менее 20 мин не реже 5 раз в неделю, плавание, езда на велосипеде. При достижении нормальных показателей ИМТ возможно применять нагрузки в виде бега.

Медикаментозная терапия согласно современным рекомендациям должна назначаться только пациентам с НАСГ и тяжелым фиброзом ($>F2$), а также на ранней стадии НАСГ в случае повышенного риска прогрессирования фиброза (возраст >50 лет, наличие сахарного диабета и метаболического синдрома, устойчивое увеличение АЛТ) или наличия активного НАСГ с высокой некровоспалительной реакцией. Пациентам без НАСГ и фиброза печени фармакотерапия не требуется, им рекомендуют соблюдать здоровый образ жизни (снижение массы тела и повышение физической нагрузки).

Фармакотерапия НАЖБП преследует две цели: повышение чувствительности тканей к

инсулину и уменьшение степени повреждения печени. Для лечения НАЖБП используются следующие лекарственные препараты [3, 7].

ПРЕПАРАТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ

- Бигуаниды (метформин) увеличивают захват глюкозы клетками печени и мышц, а также приводят к перераспределению висцерального жира. За счет центрального аноректического действия метформин способствует снижению массы тела, а также стимулирует β -окисление жирных кислот, снижение концентрации ТГ, общего холестерина и ЛПНП в сыворотке крови. В отношении воспалительных и фибротических изменений в печени отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ неудовлетворительны. Противопоказания к назначению бигуанидов: признаки активности заболевания печени любой этиологии (АЛТ превышает верхнюю границу нормы в $>2,5$ раза, >7 баллов по шкале Чайлда–Пью).
- Тиазолидиндионы (глитазоны) — повышают чувствительность жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшают уровень триглицеридов, увеличивают экспрессию транспортеров глюкозы. Глитазоны также уменьшают концентрацию циркулирующих в крови маркеров кардиоваскулярного риска и воспаления в сосудистой стенке (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, С-реактивного белка, матриксной металлопротеиназы 9). Вместе с тем прием пиоглитазона достоверно связан с увеличением подкожного жира и массы тела. Среди побочных эффектов глитазонов — увеличение массы тела, переломы костей у женщин, реже — хроническая сердечная недостаточность.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- Статины применяют для коррекции дислипидемии пациентам с компенсированной функцией печени. На стадии декомпенсированного ЦП статины не назначают. Абсолютные противопоказания к назначению статинов: активные патологические процессы в печени и исходно повышенный уровень АСТ или АЛТ, в 3–5 раз превышающий ВГН.
- Фибраты применяют для коррекции повышенного уровня ТГ в крови. Единственным безопасным представителем данной группы является фенофибрат, который мо-

жет быть использован в виде монотерапии и как дополнение к статинам. Фенофибрат увеличивает чувствительность тканей к инсулину, тем самым ограничивая накопление липидов в печени и мышцах.

- $\omega 3$ -, $\omega 6$ - и $\omega 9$ -полиненасыщенные жирные кислоты — препараты первой линии для лечения гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ.

АНТИОКСИДАНТЫ, ЦИТОПРОТЕКТОРЫ

- Витамин Е может улучшить гистологическую картину изменений печени у пациентов с морфологически доказанным НАСГ без сопутствующего СД. В связи с возможным проканцерогенным эффектом витамина Е в больших дозах, применяется в дозе 400 мг/сут.
- Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает цитопротективным действием в отношении гепатоцитов, антиоксидантным и антифибротическим эффектами.
- Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) стабилизируют мембраны, способствуют снижению цитолиза, выраженности стеатоза и фиброза, улучшают антиоксидантическую функцию печени. Кроме этого, снижают внутрипеченочный синтез холестерина и усиливают его элиминацию, снижают уровень ТГ и ЛПНП в сыворотке крови, активируют синтез белка.
- Адеметионин обладает детоксицирующим, антихолестатическим, умеренным холеретическим и антидепрессивным эффектами. Преимущественное влияние адеметионин оказывает на проявления токсемии, в меньшей степени на показатели цитолиза и холестаза. При НАЖБП эффективность препарата недостаточно высока.
- Препараты растительного происхождения на основе расторопши (основное действующее начало — силимарин), механизм действия которых изучен недостаточно. Имеются определенные данные о противовоспалительных и антифибротических свойствах силибинина, что актуально в лечении НАСГ у пациентов с ожирением.
- Глицирризиновая кислота продемонстрировала антифибротическую, противовоспалительную и антистеатозную активность.

При неэффективности консервативного лечения ожирения в ряде случаев применяют **хирургическое лечение** (метаболические (бариатрические) оперативные вмешательства):

- эндоскопическая установка внутрижелудочных баллонов;

- регулируемое бандажирование желудка;
- гастрощунтирование;
- билиопанкреатическое шунтирование;
- продольная (вертикальная, рукавная) резекция желудка.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

За пациентом с НАЖБП показано динамическое наблюдение, которое осуществляется врачом-терапевтом совместно с кардиологом и эндокринологом.

Каждые 6 месяцев рекомендуется:

- 1) определение антропометрических данных (масса тела, индекс массы тела, окружность талии);
- 2) определение сывороточных печеночных тестов (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ);
- 3) определение показателей углеводного и липидного обменов (глюкоза, триглицериды, общий холестерин, ХЛПНП, ХЛВП, инсулин);
- 4) определение степени фиброза печени с помощью неинвазивных методов диагностики (фиброэластометрия, сывороточные тесты);
- 5) ЭКГ, мониторинг АД (в группах высокого риска ССЗ).

Каждые 12 месяцев рекомендуется:

- 1) проведение УЗИ органов брюшной полости;
- 2) проведение ЭхоКГ (в группах высокого риска ССЗ) [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Брус Т.В., Васильев А.Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. Russian Biomedical Research. 2020; 5(1): 18–25.
2. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 24(4): 32–8.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(2): 24–42.
4. Корниенко Е.А., Власов Н.Н., Чистякова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте. Педиатр. 2013; 4(4): 33–43. DOI: 10.17816/PED4433-43.
5. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 2(138): 22–37.
6. Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D. et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; 1. Art. No.: CD010542. I: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
7. Wiernsperger N. Treatment Strategies For Fatty Liver Diseases. Rev Recent Clin Trials. 2014; 9(3): 185–94.
1. Brus T.V., Vasil'yev A.G. Sovremennoye predstavleniye o nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni. [Modern concept of non-alcoholic fatty liver disease]. Russian Biomedical Research. Russian Biomedical Research. 2020; 5(1): 18–25. (in Russian)
2. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskiye osobennosti nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni v Rossii (rezul'taty otkrytogo mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya-nablyudeniya DIREGL 01903). [Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective observational study DIREGL 01903)]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 24(4): 32–8. (in Russian)
3. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26(2): 24–42. (in Russian)
4. Korniyenko Ye.A., Vlasov N.N., Chistyakova A.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni v detskom vozraste. [Non-alcoholic fatty liver disease in childhood]. Pediatr. 2013; 4(4): 33–43. DOI: 10.17816/PED4433-43 (in Russian)
5. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova Ye.V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: klinika, diagnostika, lecheniye. [Non-alcoholic fatty liver disease: clinic, diagnosis, treatment]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 2(138): 22–37. (in Russian)
6. Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D. et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; 1. Art. No.: CD010542. I: 10.1002/14651858.CD010542.pub2
7. Wiernsperger N. Treatment Strategies For Fatty Liver Diseases. Rev Recent Clin Trials. 2014; 9(3): 185–94.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.10.19

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

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

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

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

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

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

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

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

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

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

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможно-

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

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

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

АВТОРСКОЕ ПРАВО

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

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

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

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

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

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

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

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

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Ре-

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

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

4. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.
5. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в 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 в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

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

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

Тезисы докладов, материалы научных 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&id_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

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

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

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

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

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

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

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

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

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

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

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга

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

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

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

Глава из книги

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

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

Статья из журнала

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

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

Тезисы докладов, материалы научных конференций

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

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

Авторефераты

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

Описание Интернет-ресурса

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

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

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

Структура основного текста статьи.

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

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

Объем рукописей.

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

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

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

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

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

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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